

SÉRIE A, N° 1991

N° D'ORDRE : 2858

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JACQUES TRÉFOUËL

INSTITUT PASTEUR

1^{re} THÈSE. — RELATIONS ENTRE STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES
DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'ARSENIC PENTAVALENT.

2^e THÈSE. — ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE ET SPECTRES D'ABSORPTION DES ARYL-
SULFAMIDES ET DES ACIDES ARYLARSINIQUES.

Soutenues le 28 Avril 1942 devant la Commission d'Examen.

M ^{me} RAMART-LUCAS .	<i>Président.</i>
MM. M. JAVILLIER .	} <i>Examineurs.</i>
A.-M. MONNIER .	

PARIS

ANC^{NE} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1942

SÉRIE A, N° 1991

N° D'ORDRE : 2858

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JACQUES TRÉFOUËL

INSTITUT PASTEUR

1^{re} THÈSE. — RELATIONS ENTRE STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES
DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DE L'ARSENIC PENTAVALENT.

2^e THÈSE. — ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE ET SPECTRES D'ABSORPTION DES ARYL-
SULFAMIDES ET DES ACIDES ARYLARSINIQUES.

Soutenues le 28 Avril 1942 devant la Commission d'Examen.

M^{me} RAMART-LUCAS . *Président.*
MM. M. JAVILLIER . . } *Examineurs.*
A.-M. MONNIER . . }

PARIS

ANC^{NE} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires. . . . } M. MOLLIARD.
C. MAURAIN.

Doyen. Paul MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

<i>Professeurs honoraires.</i>	LÉON BRILLOUIN.	PORTIER.	DUBOSQ.	A. COTTON.
	PÉCHARD.	LAPICQUE.	BOHN.	J. DRACH.
	AUGER.	G. BERTRAND.	RABAUD.	M. GUICHARD.
	DANGEARD.	Ch. FABRY.	CAULLERY.	M ^{me} RAMART-LUCAS.
	LESPIEAU.	LÉON BERTRAND.	CARTAN.	LABROUSTE.
	VESSIOT.	WINTREBERT.	É. BOREL.	

PROFESSEURS

R. UNIV.

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Charles PÉREZ.	T	Zoologie.	TOUSSAIN	Technique Aéronautique.
L. BLARINGHEM.	T	Botanique.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
G. JULIA.	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	G. RIBAUD.	Hautes températures.
C. MAUGUIN.	T	Minéralogie.	CHAZY.	T Mécanique rationnelle.
A. DENJOY.	T	Géométrie supérieure.	GAULT.	Chimie (P. C. B.).
L. LUTAUD.	T	Géographie physique et géologie dynamique.	CROZE.	Recherches physiques.
G. BRUHAT.	T	Physique.	DUPONT.	T Théories chimiques.
E. DARMOIS.	T	Enseignement de physique.	VALIRON.	T Calcul différentiel et intégral.
A. DEBIERNE.	T	Physique générale et Radioactivité.	BARRABÉ.	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. DUFOUR.	T	Physique (P. C. B.).	MILLOT.	Biologie animale (P. C. B.).
L. DUNOYER.	T	Chimie physique.	F. PERRIN.	Théories physiques.
M. JAVILLIER.	T	Chimie biologique.	VAVON.	T Analyse et mesures chimiques.
Henri VILLAT.	T	Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS.	Calcul des Probabilités et Physique-mathématique.
Ch. JACOB.	T	Géologie.	CHATTON.	T Biologie maritime.
P. PASCAL.	T	Chimie générale.	AUBEL.	Chimie biologique.
M. FRÉCHET.	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.	Jacques BOURCART.	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. ESCLANGON.	T	Astronomie.	M ^{me} JOLIO-CURIE.	Physique générale et Radioactivité.
H. BÉGHIN.	T	Mécanique physique et expérimentale.	PLANTEFOL.	Biologie végétale (P. C. B.).
FOCH.	T	Mécanique expérimentale des fluides.	CABANNES.	T Recherches physiques.
PAUTHENIER.		Physique (P. C. B.).	GRASSÉ.	T Zoologie (Évolution des êtres organisés).
De BROGLIE.	T	Théories physiques.	PRÉVOST.	Chimie organique.
CHRÉTIEN.		Optique appliquée.	BOULIGAND.	Mathématiques.
PRENANT.	T	Anatomie et histologie comparées.	CHAUBRON.	Chimie (P. C. B.).
VILLEY.		Mécanique physique et expérimentale.	WYART.	Minéralogie.
COMBES.	T	Physiologie végétale.	TEISSIER.	Zoologie.
GARNIER.	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	MANGENOT.	Biologie végétale (P. C. B.).
PÉRÈS.		Mécanique rationnelle.	P. AUGER.	Physique.
HACKSPILL.	T	Chimie minérale.	MONNIER.	Physiologie générale.
			PIVETEAU.	Géologie.
			ROCARD.	Physique.
			H. CARTAN.	Calcul différentiel.

Secrétaire. A. PACAUD.
Secrétaire honoraire. D. TOMBECK.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

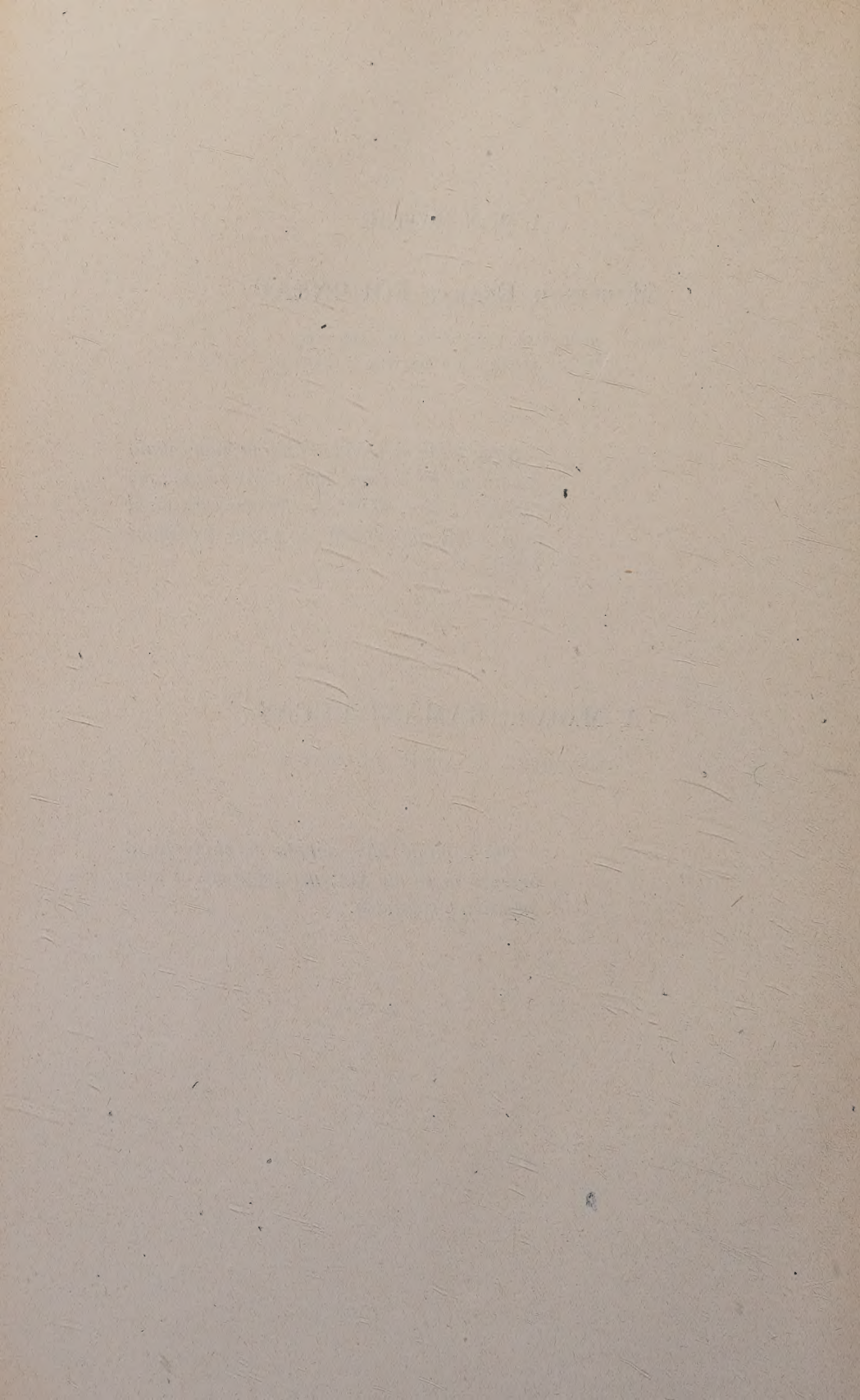
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR

*Avec toute mon admiration et mon infinie
reconnaissance pour nous avoir réunis, ma
femme et moi, dans son Laboratoire où il
nous a fait comprendre et aimer la chimio-
thérapie*

A MADAME RAMART-LUCAS

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES

*Qui a guidé mes débuts de chimiste et
orienté toute ma vie; ma gratitude et mon
affection profondes.*



Ce travail de Doctorat a été inspiré par les travaux de Monsieur E. FOURNEAU et soutenu par ses conseils éclairés. Je lui en exprime ma gratitude toute particulière comme je remercie tous ceux avec qui j'ai travaillé dans la confiance et la joie et qui, pendant de si longues années, m'ont prêté une assistance de tous les instants : Madame DE LESTRANGE, Mademoiselle FOURNIER, Mademoiselle BENOÎT, Messieurs BOVET, NITTI, MATTI, MONTEZIN.

*A tous l'assurance de mon inaltérable
amitié et de mon entier dévouement.*

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	3
Généralités	7
Nagana	10
Congolense	10
Coefficient chimiothérapeutique	11
Historique	13
CHAPITRE I. — Acide phénylarsinique et ses dérivés de substitution par une ou plusieurs fonctions NH^2 ou OH .	
Acides phénylarsiniques monosubstitués	19
Acides phénylarsiniques disubstitués	22
diaminés	22
dihydroxylés	23
aminohydroxylés	25
Acides phénylarsiniques trisubstitués	29
triaminés	29
aminohydroxylés	29
CHAPITRE II. — Substitutions sur la fonction aminée.	
Acétylation	31
Autres substituants sur NH^2 en para	32
phénylsulfamide	33
benzoylé	34
oxyazoïques	35
CHAPITRE III. — Dérivés arsenicaux du naphthalène.....	
Acide amino-1-naphtylarsinique-2 et ses dérivés	47
Acide amino-6-naphtylarsinique-2 et ses dérivés	57
Acide amino-8-naphtylarsinique-2 et ses dérivés	59
Acide amino-2-naphtylarsinique-1 et son dérivé acétylé	62
Acide amino-4-naphtylarsinique-1 et ses dérivés	64

	Pages.
CHAPITRE IV. — Acides phényldiarsiniques.....	70
monosubstitués	71
disubstitué	76
CHAPITRE V. — Dérivés de Copulation de divers acides diarsenicaux avec le sel de diazonium de la benzidine	82
CHAPITRE VI. — Introduction d'autres éléments au groupement dans la molécule de l'acide phénylarsinique.....	86
CHAPITRE VII. — Substitutions sur deux groupements aminés ou hydroxy-aminés voisins	88
phénoxazines arsenicales	89
CONCLUSIONS	94
BIBLIOGRAPHIE :	
Des arsenicaux	98
Des dinitro et nitro-aminonaphtalène	100
Réaction de Bart	103
DOSAGE D'ARSENIC	36

INTRODUCTION

La chimiothérapie est la science de l'antiseptie interne au moyen de composés chimiques de synthèse.

La découverte des propriétés curatives d'une série de produits chimiques a le plus souvent une origine empirique ; je n'en citerai que deux exemples.

La connaissance de l'activité de l'écorce de quinquina dans le paludisme est à la base des travaux poursuivis sur les alcaloïdes de cette rubiacée : Pelletier et Caventoux isolent la quinine, produit chimique défini ; sa formule, établie par Liebig, Skraup, Koenigs, Rabe et leurs collaborateurs, sert de point de départ aux chimistes dont les recherches aboutissent à la synthèse des antimalariques actuels : Plasmoquine, Rhodoquine, Atébrine, dont les deux premiers possèdent encore le noyau quinoléinique à fonction méthoxy-6 de la quinine et présentent sur elle l'avantage de manifester une activité gaméticide complétant l'activité strictement schizonticide de la quinine.

De même, la constatation faite par Livingston de l'action bienfaisante de l'acide arsénieux sur ses porteurs nègres atteints de la maladie du sommeil, a été l'origine des travaux entrepris sur les dérivés organiques de l'arsenic comme remèdes des maladies à protozoaires.

Une forme de molécule ou un élément chimique s'étant montré actif dans une maladie déterminée, il y a de fortes chances pour que des modifications chimiques poursuivies systématiquement aboutissent la découverte de corps qui, non seulement agissent mieux sur la maladie de point de départ,

mais encore fassent preuve de propriétés nouvelles vis-à-vis d'autres maladies.

C'est ainsi qu'Ehrlich, le véritable fondateur de la chimiothérapie, travaillant tout d'abord la série des dérivés organiques de l'arsenic en vue de leur application possible au traitement de la maladie du sommeil, put mettre en lumière l'activité remarquable de l'arsénobenzol et de ses dérivés sur la syphilis.

*
* *

La chimiothérapie ne progresse que si l'expérimentation des dérivés de synthèse suit étroitement leur découverte. Or, l'expérimentation nécessite la connaissance de l'agent infectieux, son isolement et sa transmission à des animaux de laboratoire. Enfin, il est indispensable de connaître les réactions provoquées chez l'hôte par chacun des termes d'une série chimique nouvelle.

L'évolution prodigieuse accomplie depuis quelques dizaines d'années par la chimiothérapie n'a été possible que grâce à la collaboration de plus en plus étroite des chimistes, des bactériologistes et des physiologistes.

Pour que cette évolution se poursuive et s'amplifie, il semble maintenant indispensable de demander aux physiiciens de nouvelles lumières. En effet, si de l'ensemble des résultats acquis il est permis de dégager quelques règles concernant les relations entre la structure chimique et l'activité thérapeutique, si ces règles appliquées à un domaine ayant déjà donné quelques résultats thérapeutiques positifs permettent d'y progresser rapidement, elles n'autorisent aucune prévision quant aux possibilités d'une série totalement nouvelle.

Cette limitation peut trouver une explication dans notre connaissance incomplète de la structure chimique des corps ; les formules par lesquelles nous les représentons ne suggèrent que les propriétés limites des fonctions, c'est-à-dire celles que possèdent ces fonctions quand elles se trouvent isolées sur une chaîne carbonée ; mais les influences qui s'exercent à l'intérieur des molécules suivant la façon dont se trouvent

disposés les atomes formant l'édifice moléculaire, ne peuvent être exprimées par de tels schémas.

Enfin, la complexité des réactions dans la matière vivante est aussi grande qu'est imparfaite notre connaissance du comportement chimique et des possibilités de métamorphoses des combinaisons chimiques.

Il apparaît dès lors qu'aucun progrès important ne peut plus être réalisé en chimiothérapie sans l'aide de certaines disciplines nouvelles ; s'il est difficile d'en préciser encore le nombre et la nature, la détermination des spectres d'absorption apparaît comme un exemple de ce que des mesures physiques peuvent apporter comme contribution à l'établissement des rapports entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique.

*
* *

J'ai voulu dans ce travail résumer les résultats acquis dans l'expérimentation des dérivés organiques pentavalents de l'arsenic sur la trypanosomiase de la souris.

Si j'ai choisi deux critères aussi précis, c'est qu'ils présentent l'un et l'autre des qualités rares et précieuses ; les corps chimiques sont bien définis ; la maladie expérimentale est d'une régularité presque mathématique ; les conclusions ainsi tirées sont donc influencées au minimum par les circonstances extérieures.

Ces conclusions, établies progressivement, ont été le plus souvent positives ; cependant elles ont présenté parfois des anomalies dont il serait particulièrement intéressant de connaître les causes. C'est pourquoi je résume avec un égal développement tous les résultats obtenus, fuyant la classification en produits « bons ou mauvais » que je serais tenté d'accepter si je les considérais du seul point de vue de l'activité trypanocide.

Beaucoup des acides arsenicaux mentionnés ici ont déjà fait l'objet de diverses publications ; de ceux-là je ne dirai que l'essentiel de leur préparation afin d'indiquer les méthodes qui m'ont donné les meilleurs résultats, mais les données de leur expérimentation sur l'animal, jalons de la

route suivie pour l'établissement des règles en question, sont indispensables à connaître. Pour les autres dérivés, je m'étendrai davantage sur leur obtention et leur caractérisation ; tels sont les acides arsenicaux de la série naphthalénique, les acides phényldiarsiniques, les phénoxazines arsenicales, certains produits de copulation des diazoïques de la benzidine avec divers acides arsenicaux.

*
* *

J'ai eu la joie de poursuivre ces travaux avec ma femme au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur sous la direction, puis en collaboration avec le Maître de la Chimiothérapie française, Ernest Fourneau. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage profondément reconnaissant de son élève et ami, pour les heures merveilleuses vécues avec lui en parfaite communion intellectuelle.

GÉNÉRALITÉS

Les progrès rapides de la chimiothérapie ont daté du moment où l'on a su reproduire au Laboratoire des infections expérimentales sur de petits animaux.

On conçoit que la syphilis du singe, par exemple, bien que très proche de celle de l'homme, ne se prête guère à la multiplicité des essais qu'implique le premier triage en corps actifs ou non. Au contraire, la syphilis du lapin rend à ce point de vue tous les services souhaitables aussi bien que le paludisme expérimental du canari ou l'infection naturelle du calfat, les septicémies bactériennes de la souris, la trypanosomiase de ce même animal.

C'est cette dernière qui réalise le type parfait de la maladie expérimentale. La morphologie du trypanosome, agent infectieux, est admirablement précisée ; les mouvements intenses de son flagelle et de sa membrane ondulante révèlent sa présence dans le champ du microscope sans erreur d'interprétation possible et permettent, par la recherche directe du parasite dans le sang circulant de la souris, de suivre l'évolution de la maladie ; celle-ci est rapide et d'une régularité exceptionnelle.

Diverses trypanosomiasés peuvent être transmises à la souris et, en particulier, celles de l'homme (agent causal : *Trypanosoma rhodesiense* ou *gambiense*), celles du bœuf (*nagana* dont l'agent causal est le *Tr. brucei* ; *congolense* dont l'agent est le *Tr. congolense*), celles du cheval (agent causal : *Tr. equiperdum*, *lewisi*, etc.).

Il est inutile de s'adresser pour les recherches expérimentales de chimiothérapie aux parasites de l'homme ; les risques

d'infection des expérimentateurs seraient sérieux et les médicaments ainsi sélectionnés ne donneraient pas nécessairement en clinique de meilleurs résultats : trop de facteurs concourent à modifier profondément l'agent causal lorsqu'on l'adapte à un hôte nouveau.

Les deux parasites du bœuf, *Tr. brucei* et *congolense*, ne sont pas transmissibles à l'homme (1), et donnent chez la souris une infection très régulière ; le *Tr. brucei*, en particulier, est à ce point de vue remarquable et c'est de lui dont il sera implicitement question au cours de ce travail.

Remarquons que les résultats de l'expérimentation chez la souris, s'ils ne sont pas nécessairement proportionnels à ce qui se passe chez l'homme, nous ont permis de sélectionner des produits dont l'étude, poursuivie chez les grands animaux puis chez l'homme, ne nous a presque jamais déçus.

Un exemple illustre cette conclusion optimiste : trois dérivés arsenicaux restent dans l'arsenal thérapeutique de la lutte contre la trypanosomiasse : l'Atoxyl-Trypoxyl (acide amino-4-phénylarsinique), la Tryparsamide (dérivé glycina-mide du précédent), l'Orsanine (acide acétylamino-4-oxy-2-phénylarsinique). Après quelques années de bel enthousiasme, l'Atoxyl a provoqué bien des déceptions ; les rechutes sont nombreuses et ce corps ne prévient que difficilement l'évolution nerveuse de la maladie ; s'il continue à être utilisé, en particulier dans la brousse, c'est qu'il est très bon marché et facile à manier. La Tryparsamide, tout à fait remarquable dans les formes nerveuses de la trypanosomiasse humaine donne encore 19 p. 100 de rechutes sanguines à la période primaire de la maladie. L'Orsanine abaisse le chiffre de ces rechutes à 3 p. 100. Or, les indices chimiothérapeutiques réciproques de ces trois produits sur la souris sont de : 1 pour l'Atoxyl, 4 pour la Tryparsamide, 12 pour l'Orsanine.

Enfin, nous devons souligner la relativité des rapports entre structure chimique et propriétés thérapeutiques suivant la maladie et les conclusions formulées dans le domaine des trypanosomiasés ne sont pas nécessairement celles que l'on

(1) On a cité cependant 2 cas de contamination au Laboratoire.

pourrait tirer d'une étude systématique poursuivie, par exemple, sur la syphilis expérimentale : une telle étude n'a jamais été poussée très loin car les animaux d'expérience sont ici coûteux ; parce que l'évolution de la syphilis est plus longue et moins régulière que la trypanosomiasse de la souris ; enfin parce que les quantités de médicaments nécessaires pour traiter plusieurs animaux ne sont pas négligeables ; or, le nombre des produits nouveaux à essayer est tel qu'il est difficile et onéreux de préparer de chacun d'eux une quantité importante.

De plus, les rapports entre structure chimique et propriétés thérapeutiques varient suivant le *virus* et la *souche*. Tandis que les différences d'action des acides arsenicaux sur les souris infectées par les *Tr. brucei*, *equiperdum*, *lewisi*, sont peu accentuées, nous verrons au contraire des inversions d'activité très remarquables lorsque nous comparerons ces résultats à ceux de l'expérimentation sur la maladie à *Tr. congolense*. Etant donné un virus déterminé, il faut encore que la souche soit bien adaptée à l'animal d'expérience ; les résultats, obtenus sur un trypanosome transmis de cobaye à souris, peuvent être très différents de ceux obtenus par passages répétés sur souris : c'est ainsi qu'une souche de *Tr. brucei* conservée plusieurs mois sur cobaye ne tuait plus la souris qu'en huit à dix jours (au lieu de quatre à cinq lorsqu'elle est conservée sur souris) et n'était plus vulnérable qu'à des doses trois à quatre fois supérieures à la dose thérapeutique habituelle du médicament.

*
* *

Ces quelques principes généraux étant posés, nous allons entrer dans les détails de l'inoculation à la souris des trypanosomiases du bœuf : *nagana* et *congolense* ; de l'évolution de ces maladies, de l'essai sur elles des médicaments possibles et de l'établissement des rapports qui permettent de classer les corps nouveaux. Nous terminerons par un court historique du développement des recherches dans la voie des dérivés arsenicaux, prélude à l'exposé de mes recherches personnelles qui sera l'objet des chapitres suivants.

Nagana. (Agent causal : *Tr. brucei*.)

Les quelques détails suivants préciseront les conditions expérimentales dans lesquelles nos essais thérapeutiques ont toujours été réalisés.

On injecte dans le péritoine d'une souris saine, avec une pipette de verre effilée, 1 goutte de sang prélevé, le plus souvent, au bout de la queue d'une souris infectée. Quarante-huit heures après, l'examen du sang au microscope, entre lame et lamelle, permet de constater la présence de trypanosomes dans la circulation périphérique. Rares au début, 1 à 2 pour 100 champs de microscope (oculaire 4, objectif 7), ils arrivent, quelques heures avant la mort de la souris, à dépasser le nombre des globules rouges. La durée totale de l'évolution est de trois à cinq jours. Elle varie selon le nombre des parasites inoculés, mais elle est tellement constante pour toutes les souris infectées avec la même quantité d'un même sang qu'il est inutile d'inoculer de nombreuses souris témoins. Cette constance permet de mettre en évidence le plus léger retard apporté dans l'apparition des parasites, dans le développement de leur nombre, dans la mort de la souris en expérience, après l'injection d'une substance chimique, nous montrant ainsi que la voie dans laquelle nous nous engageons risque d'être fructueuse.

On choisit de préférence, pour injecter le médicament, le moment où l'on trouve de 3 à 15 parasites par champ de microscope. L'injection est faite dans le muscle de la patte postérieure ; on peut également s'adresser à la voie buccale en introduisant le médicament au moyen d'une seringue et d'une sonde constituée par une grosse aiguille recourbée dont on a coupé la pointe.

Congolense. (Agent causal : *Tr. congolensæ*.)

L'évolution de la maladie provoquée chez la souris par le *Tr. congolensæ* est beaucoup plus lente que celle du *nagana* ; elle n'en présente pas non plus la régularité : ici, les parasites

apparaissent dans la circulation entre les deuxième et septième jours qui suivent l'inoculation ; l'infection se traduit en général par une augmentation progressive du nombre des parasites ; cependant, quelquefois, on peut assister à de véritables crises de trypanolyse ; les souris contaminées finissant toujours d'ailleurs par mourir. Ce trypanosome a été pendant fort longtemps considéré comme réfractaire à l'action des arsenicaux, et nous verrons plus loin que, seuls, les dérivés possédant deux fonctions acide arsinique dans leur molécule ont fait preuve jusqu'ici d'une certaine action contre lui ; nous assistons là à un phénomène d'ordre général en chimiothérapie : *moins l'agent pathogène est virulent, plus difficile est son atteinte par un médicament chimique.*

Coefficient chimiothérapeutique.

Un corps étant reconnu actif, on définit pour lui son coefficient ou « indice » chimiothérapeutique qui permet la comparaison des produits entre eux. Pour préciser cet indice, il est nécessaire de connaître, d'une part la dose maxima tolérée ou DMT ; d'autre part, la dose curative : C, exprimées l'une et l'autre en mêmes unités et rapportées au même poids d'animal. L'indice chimiothérapeutique I est le rapport

$$\frac{DMT}{C} = I.$$

Pour la détermination de cet indice, nous nous sommes rapprochés des critères définis par Ehrlich : DMT = la dose à partir de laquelle les phénomènes toxiques, même transitoires, commencent à apparaître. C = la plus petite dose donnant 100 p. 100 de guérisons.

La plupart des auteurs anglais (King, Everett, Strattman, Thomas, etc.) prennent comme DMT la dose minima mortelle, c'est-à-dire celle qui tue la souris dans 20 p. 100 des cas, dans un minimum de sept jours et pour C la plus petite dose qui amène des guérisons, qu'elles soient définitives ou passagères. Ici donc la marge existant entre la dose qui commence

à provoquer des troubles et la dose mortelle n'entre pas en ligne de compte. Or, c'est un facteur important à connaître. Prenons l'exemple des acides arsenicaux, base de notre étude : ces dérivés pentavalents ont un tropisme particulier pour les cellules nerveuses, se traduisant par des troubles choréiques chez la souris (souris danseuses), des accidents visuels chez l'homme. Il importe de savoir à partir de quelle dose ces troubles choréiques apparaissent. Si cette dose est très éloignée de la dose mortelle, c'est-à-dire d'autant plus proche de la dose curative, les produits sont à rejeter. Si, au contraire, les phénomènes choréiques n'apparaissent qu'à une dose voisine de la dose mortelle, ils n'entraîneront pas d'inconvénients aux doses curatives et ils mettront au contraire en évidence une propriété intéressante. Il ne faut pas oublier, en effet, qu'au stade terminal de la maladie le système nerveux central est atteint ; il paraît donc indiqué d'employer des médicaments réalisant cette pénétration particulière et c'est un des grands mérites de E. Fourneau d'avoir fait reprendre, dans son laboratoire, l'étude des acides arsenicaux délaissée par Ehrlich. D'autre part, il y a quelque inconvénient à classer, comme le font les Anglais, les produits d'après leur action immédiate. Elle n'est pas toujours proportionnelle à l'action profonde, la seule à retenir. La vitesse d'élimination, par exemple, peut empêcher des produits à action brillante mais inconstante, d'être intéressants chez l'homme et les grands animaux.

Certains auteurs insistent sur la nécessité d'opérer sur des animaux au même stade d'infection ; il ne faut pas exagérer l'importance de cette condition : il faut seulement savoir qu'il est imprudent de traiter des souris à un stade trop avancé de la maladie : ou bien le médicament risque de ne pas avoir le temps d'être transformé (s'il doit l'être pour agir), ou bien la lyse massive des trypanosomes peut entraîner la mort de l'animal avant même que tous les parasites aient pu être touchés.

La rapidité d'action d'un médicament est variable suivant la série chimique que l'on fait intervenir. Les dérivés anti-moniés, à dose thérapeutique, débarrassent la circulation périphérique de ses trypanosomes en une à deux heures ; les

dérivés arsenicaux, en sept à huit heures, les produits à haut poids moléculaire (colorants de la série de la benzidine ou urées complexes à noyaux naphthaléniques) en un à deux jours.

Historique.

Les dérivés arsenicaux de la série grasse employés depuis longtemps pour leur action eutrophique (cacodylate, méthylarsinate de sodium) ne semblent être spécifiques d'aucune affection ; cependant, un brevet d'Hoffmann La Roche, pris en 1927, mentionne l'acide allylarsinique $\text{CH}^2 = \text{CH} \text{CH}^2 \text{AsO}^3\text{H}^2$, comme actif dans les trypanosomiasés ; son emploi ne semble pas d'ailleurs s'être répandu.

Livingston, puis Laveran ont d'abord constaté l'action de l'acide arsénique sur des sujets atteints de la maladie du sommeil, mais sa trop faible activité jointe à sa toxicité l'ont fait très vite rejeter.

Le premier dérivé arsenical véritablement maniable et actif dans la maladie du sommeil fut le sel de sodium de l'acide *p*-aminophénylarsinique ou Atoxyl, appelé quelquefois Soamine, préparé par Landsberger des Vereinigte Chemische Werke de Charlottenburg ; il est désigné, en France, sous le nom de Trypoxyl.

Presque dans le même moment, en 1905, et sans avoir connaissance de leurs travaux réciproques, Nicolle et Mesnil, à l'Institut Pasteur, en France, Thomas en Angleterre, montraient la valeur de ce produit dans les infections à *Tr. gambiense* (parasite de l'homme). La formule en était alors complètement inconnue et c'est E. Fourneau qui, en 1907, a prouvé son identité avec l'Arsanilide de Béchamp.



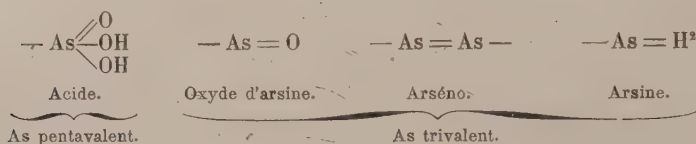
Béchamp avait attribué à ce corps la formule ci-contre qui en faisait une sorte de sel arsenical de l'aniline, ne se prêtant à aucune espèce de modification chimique puisque, dans l'organisme, il doit redonner immédiatement de l'aniline et de l'acide arsénique.

Plus tard, Ehrlich et Bertheim ont reconnu que, dans ce

composé, l'arsenic était fixé sur le noyau benzénique et que la fonction aminée était, par conséquent, libre. Ils ont alors proposé, pour l'Atoxyl, la formule suivante qui s'est trouvée confirmée par la suite ; elle permet d'envisager la préparation de toutes sortes de dérivés en faisant varier la position du groupement aminé, en lui substituant ou en lui adjoignant d'autres groupements. Ce sont ces dérivés que nous allons étudier dans le présent travail.



L'arsenic peut figurer dans une molécule organique à l'état trivalent ou pentavalent. En allant du terme le plus oxygéné au terme le plus hydrogéné, c'est-à-dire en suivant l'ordre de réduction croissante, nous trouvons :



Ehrlich avait cru pouvoir affirmer la supériorité des arsénos sur les acides, ces derniers étant — disait-il — plus dangereux au point de vue des troubles nerveux qu'ils peuvent provoquer.

Depuis vingt-cinq ans les travaux poursuivis en France par E. Fourneau et ses collaborateurs, en Amérique par Jacob et Heidelberger, Miss Pearce et en Angleterre par King. Strattman-Thomas, Everett, Haythornthwaite, etc. ont montré que les acides étaient au moins aussi intéressants au point de vue de leurs propriétés chimiothérapeutiques et. en définitive, si l'arsenal thérapeutique a conservé les arsénos 606, 914 et sulfarsénol, il s'est également enrichi d'arsénicaux pentavalents : Atoxyl-Trypoxyl, Tryparsamide, Stovarsol, Orsanine.

D'une manière générale, si les dérivés de l'arsenic trivalent restent les remèdes de choix de la syphilis, les dérivés pentavalents ont, au contraire, prévalu dans le traitement de la trypanosomiase.

Les arsines, extraordinairement instables, n'ont pu jusqu'ici

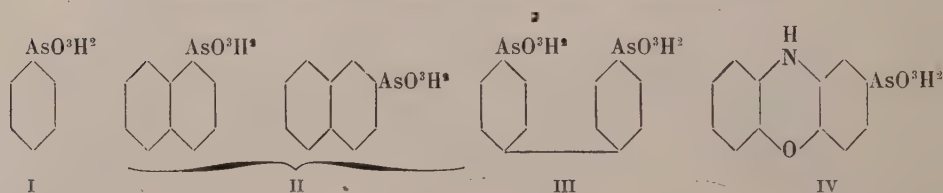
être employées ; elles s'oxydent spontanément au contact de l'air avec une très grande rapidité.

L'oxyde d'arsine, intermédiaire entre l'arséno et l'acide arsinique, est considéré par la majorité des auteurs comme la forme active dans laquelle doivent se transformer lentement, par oxydation, l'arséno, et par réduction, l'acide arsinique. C'est qu'en effet cette forme est la seule réellement active *in vitro*. Sa très grande toxicité pour les cellules de l'hôte fait qu'il n'existe en réalité qu'un seul représentant employé dans le traitement de la syphilis. Cette transformation en oxyde d'arsine, conditionnant l'activité thérapeutique, explique dans une certaine mesure le fait qu'il est nécessaire d'attendre environ sept heures pour voir la circulation périphérique d'une souris débarrassée des trypanosomes.

Du point de vue qui nous occupe, les acides arsenicaux, de nature chimiquement définie, se prêtent admirablement à des comparaisons alors que les arsénos, combinaisons chimiques rarement cristallisées et de toxicité variable avec chaque préparation (il y a souvent plus de différences entre deux préparations d'un même arséno qu'entre deux arsénos différents) n'auraient pu servir de base à une étude systématique.

Toutes les combinaisons dont j'exposerai l'étude peuvent être considérées comme possédant la formule générale ArAsO^3H^2 , le radical aromatique Ar sur lequel se trouve fixée la fonction acide arsinique appartenant soit à la série benzénique, soit à la série naphthalénique, soit à la série diphenylique, soit encore à la série oxazinique.

Par suite, tous ces composés peuvent être classés en quatre groupes principaux : les acides arsiniques de la série benzénique dont le terme le plus simple est l'acide phénylarsinique (I) ; ceux qui dérivent des acides α - et β -naphtylarsiniques (II) ; ceux qui dérivent des acides diphenyliques (III) ; enfin les acides arsiniques dérivant de la phénoxazine (IV).



Afin que les comparaisons entre la structure des corps et leur activité thérapeutique qui, seules, nous intéressent, soient plus aisées à établir, j'ai étudié pour chacune de ces séries l'influence qu'exercent sur l'indice chimiothérapeutique le nombre, la nature et la position des substituants présents sur les noyaux aromatiques.

De façon générale, les méthodes de préparation des composés étudiés ne seront données avec quelques détails que dans les cas où ces composés n'auraient pas encore été décrits. Pour les autres, je me contenterai d'indiquer seulement comment je les ai obtenus en donnant chaque fois la référence des mémoires où sont développées les conditions de leur préparation.

Je ne rapporterai ici que les résultats thérapeutiques qui nous ont incité à progresser dans les voies mentionnées

ci-dessus (étude des groupes II, III et IV), passant sous silence les nombreuses conclusions complémentaires déjà exposées dans nos articles mentionnés à la table des auteurs cités dans ce travail, page 98 (on trouvera dans ces articles la bibliographie complète de toutes ces questions).

Cette étude sera divisée en 7 chapitres.

Dans le *chapitre I*, seront étudiés les acides aromatiques de la série benzénique mono-, di- ou trisubstitués par des fonctions NH^2 ou OH .

Ayant conclu que la position des fonctions jouait un rôle aussi considérable que leur nature, nous avons étudié l'influence des modifications chimiques apportées à un substituant donné, de position invariable. (Une des plus simples de ces modifications est l'acétylation.) Ceci fait l'objet du *chapitre II*.

Le résultat le plus favorable ayant été obtenu par l'acétylation de la fonction amine en *para*, nous avons alors substitué au reste acétyle d'autres groupements parmi lesquels le reste *p*-aminobenzoyle s'est avéré un des meilleurs. Afin de poursuivre l'étude des dérivés arsenicaux possédant deux noyaux benzéniques, nous avons fait varier la liaison entre ces deux noyaux. La liaison azoïque — $\text{N}=\text{N}$ — ayant conduit à des dérivés trop fragiles, nous avons entrepris l'expérimentation de dérivés dans lesquels la liaison entre les deux noyaux benzéniques est extrêmement résistante : tels sont les dérivés arsenicaux de la série du diphenyle dans lesquels les deux noyaux sont soudés par une liaison entre deux carbones, et ceux de la série naphthalénique ayant deux carbones communs. Les premiers n'ayant pas été tous préparés par moi, je ne m'occuperai ici que des seconds auxquels je consacrerai le *chapitre III*.

A la série naphthalénique appartiennent certains colorants provenant de la copulation du tétrazoïque de la benzidine avec des acides naphthalènesulfoniques, dont Nicolle et Mesnil avaient longuement étudié les propriétés trypanocides. Afin de contrôler l'influence exercée dans ces molécules par la présence des groupements acide sulfonique, nous les avons remplacés par des restes acide arsinique : l'activité trypan-

nocide étant maintenue, nous avons cherché alors à mettre en lumière le rôle joué par le noyau naphthalénique lui-même : il a été remplacé dans ces colorants par des noyaux diphényliques ou benzéniques, à double fonction arsinique, et l'étude de ces colorants fait l'objet du *chapitre V*, tandis que la présentation d'une de leur matière première, les acides phényldiarsiniques, constitue le *chapitre IV*.

Nous avons enfin complété notre étude de l'influence exercée par la présence de certains éléments ou groupements sur la molécule de l'acide phénylarsinique dans le *chapitre VI*, le *chapitre VII* traitant de quelques substitutions apportées non plus sur un groupement unique (NH^2), mais sur deux groupements différents voisins : 2NH^2 ou $\text{NH}^2 + \text{OH}$, les phénoxazines étant un exemple de cette dernière classe de dérivés.

Dans les *conclusions* nous résumerons très brièvement les quelques règles qui ressortent de l'étude de chacun de ces chapitres et nous montrerons par quelques exemples comment l'extension de ces règles a permis de contrôler leur exactitude et de progresser rapidement dans de nouveaux domaines de chimiothérapie.

CHAPITRE I

ACIDE PHÉNYLARSINIQUE ET SES DÉRIVÉS DE SUBSTITUTION PAR UNE OU PLUSIEURS FONCTIONS NH^2 OU OH

I. — Acides phénylarsiniques monosubstitués.

Nous allons comparer les acides phénylarsiniques monosubstitués à l'acide phénylarsinique lui-même.

Acide phénylarsinique [2].

L'acide phénylarsinique s'obtient par diazotation de l'aniline et décomposition du diazoïque par l'arsénite de sodium en présence d'un peu d'arsénite de cuivre (réaction de Bart) [3].

L'acide phénylarsinique n'agit que faiblement dans la trypanosomiase de la souris ; il provoque seulement une légère diminution du nombre des trypanosomes de la circulation périphérique et ne prolonge que de quelques heures la vie des souris.

La dose maxima tolérée (DMT) [voir p. 11] est de 0,0025 g. en injection sous-cutanée.

Acides amino-phénylarsiniques ortho-, meta- ou para [2].

1° *Acide ortho-amino-phénylarsinique.* — Il a été préparé en effectuant la réaction de Bart sur l'o-nitraniline et en réduisant l'acide nitré ainsi obtenu par SO^4Fe et NaOH .

L'introduction d'une fonction aminée en ortho n'a modifié en aucune façon ni l'action ni la toxicité de l'acide phénylarsinique.

2° *Acide meta-amino-phénylarsinique.* — Pour le préparer, on nitre l'acide phénylarsinique par NO^3K et l'oléum à 20 p. 100 d'anhydride, puis on réduit l'acide nitré par SO^4Fe et NaOH .

On note ici une action passagère ; le sang circulant des souris reste plusieurs jours sans trypanosomes. $\text{DMT} = 0,0045$ g.

L'introduction d'une fonction aminée en meta a diminué la toxicité et renforcé légèrement l'action.

3° *Acide para-amino-phénylarsinique* (Atoxyl. — Sa préparation s'effectue par la méthode de Béchamp : chauffage de l'aniline avec l'acide arsinique.

L'action est nettement renforcée. Avec la $\text{DMT} = 0,0033$ g. on guérit 30 p. 100 des souris traitées.

En conclusion : le résultat de l'introduction d'une fonction aminée dans la molécule de l'acide phénylarsinique varie suivant la position :

En ortho : même toxicité, même action.

En meta : toxicité légèrement diminuée, action fugace.

En para : toxicité diminuée, action augmentée.

La position para est donc nettement favorable.

Nous verrons que tous les acides arsenicaux employés actuellement dans le traitement de la trypanosomiasse humaine possèdent une fonction aminée, libre ou bloquée, en *para* : Atoxyl-Trypoxyl ; Tryparsamide ; Orsanine.

Acides hydroxy-phénylarsiniques ortho-, meta- et para- [2].

Les trois acides hydroxyphénylarsiniques s'obtiennent le plus aisément par décomposition, dans l'eau bouillante en présence de poudre de cuivre, des sulfates de diazonium des acides aminés correspondants.

1° *Acide o-hydroxyphénylarsinique.*

L'action est éphémère. DMT = 0,050 g.

2° Acide *m*-hydroxyphénylarsinique.

La dose curative (C) est de 0,0023 g. La DMT = 0,007 g.

Pour la première fois, nous pouvons ici parler d'indice chimiothérapeutique :

$$« I » = \frac{\text{DMT}}{\text{C}} = 3.$$

3° Acide *p*-hydroxyphénylarsinique.

C=0,0052 g. DMT=0,013 g. I est compris entre 2 et 3.

TABLEAU I. — Toxicité et activité sur le *Tr. brucei* (souris)
de l'acide phénylarsinique
et de ses dérivés mono-aminés et mono-hydroxylés.

	$\frac{\text{DMT}}{\text{C}}$	I
Acide phénylarsinique	$\frac{0,0025}{0}$	0
Acide amino-2-phénylarsinique . . .	$\frac{0,0025}{0}$	0
Acide amino-3-phénylarsinique . . .	$\frac{0,0045}{\text{Trace d'action.}}$	0
Acide amino-4-phénylarsinique . . .	$\frac{0,0033}{0,0033}$ (35 p. 100 guéries).	< 1
Acide hydroxy-2-phénylarsinique . .	$\frac{0,050}{\text{Trace d'action.}}$	0
Acide hydroxy-3-phénylarsinique. . .	$\frac{0,007}{0,0025}$	3
Acide hydroxy-4-phénylarsinique. . .	$\frac{0,013}{0,0052}$	2 à 3

En conclusion : tandis que pour les acides aminés l'activité croît dans l'ordre ortho, meta, para, ces deux derniers produits étant à peu près équivalents, l'activité croît, pour les dérivés hydroxylés, dans l'ordre ortho, para, meta.

Si nous comparons les dérivés hydroxylés aux dérivés aminés correspondants, nous voyons qu'ils sont tous plus intéressants que ces derniers et que la fonction phénolique a eu une influence désintoxicante plus grande que la fonction aminée.

Ces conclusions n'ont pas été vérifiées chez l'homme.

II. — Acides phénylarsiniques disubstitués.

Acides diaminophénylarsiniques [2].

1° *Acide diamino-3-4-phénylarsinique.* — Cet acide s'obtient dans de bonnes conditions par nitration du dérivé oxalylé de l'Atoxyl, coupure par SO_4H^2 dilué et réduction au-dessous de 40° par SO_4Fe et NaOH .

L'action est irrégulière. Avec une dose voisine de la DMT 9 souris ont été guéries sur 22. DMT = 0,060 g. Nous avons eu, plus tard, l'explication de cette irrégularité d'action en essayant ce produit chez l'homme, dans la syphilis. L'élimination est très rapide ; après une injection de 1 g. on retrouve le lendemain, dans l'urine, 0,90 g. Cette très grande diffusibilité fait que le produit passe même à travers le placenta ; nous avons injecté une quantité importante de ce corps à une souris pleine sans qu'elle manifeste le moindre symptôme, et cependant les petites souris ont été intoxiquées et sont nées danseuses.

L'introduction d'une deuxième fonction aminée n'a guère influencé l'action, mais a fortement diminué la toxicité, aussi bien celle de l'Atoxyl que celle de l'acide amino-3-phénylarsinique.

2° *Acide diamino-3-5-phénylarsinique.* — Pour l'obtenir, on effectue la réaction de Bart sur la dinitraniline-3-5 et l'on réduit l'acide dinitro-3-5-phénylarsinique ainsi obtenu par l'hydrosulfite de sodium.

$$\text{DMT} = 0,018 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,010 \text{ g.}$$

Une seconde fonction aminée, ajoutée à la molécule de l'acide *m*-aminophénylarsinique, en a fortement diminué la toxicité et augmenté l'action.

3° *Acide diamino-3-6-phénylarsinique.* — Pour l'obtenir, on applique la réaction de Béchamp à la *p*-nitraniline et l'on réduit le corps obtenu par SO_4Fe et NaOH .

L'action est fugace: DMT = 0,020 g. Comme dans le premier cas, la fonction aminée n'a guère influencé l'action

mais a fortement diminué la toxicité, de l'acide *m*-aminophénylarsinique aussi bien que de l'acide *o*-aminophénylarsinique.

4° *Acide diamino-2-4-phénylarsinique.* — La réaction de Bart sur la nitro-2-monoacétyl-4-*p*-phénylènediamine, suivie de la désacétylation par HCl dilué, puis de la réduction du groupe NO² par SO⁴Fe et NaOH, permettent de l'obtenir aisément.

DMT = 0,020 g. C = 0,009 g., soit un indice I = 2,5.

Une seconde fonction aminée a fortement renforcé l'action et diminué la toxicité, aussi bien dans le cas de l'*Atoxyl* que dans celui de l'acide *o*-aminophénylarsinique.

TABLEAU II. — Toxicité et activité sur le *Tr. brucei* (souris)
des acides diaminophénylarsiniques.

	DMT	I
Acide diamino-3-4-phénylarsinique. .	$\frac{0,060}{0,060}$ (50 p. 100 guéries).	< 1
Acide diamino-3-5-phénylarsinique. .	$\frac{0,018}{0,010}$	1 à 2
Acide diamino-3-6-phénylarsinique. .	$\frac{0,020}{\text{Trace d'action.}}$	0
Acide diamino-2-4-phénylarsinique. .	$\frac{0,022}{0,009}$	> 2

En conclusion : l'introduction de deux fonctions aminées dans la molécule de l'acide phénylarsinique, comme l'introduction d'une seconde fonction aminée dans la molécule d'un acide aminophénylarsinique, diminue fortement la toxicité dans tous les cas (de quatre à vingt-cinq fois pour l'acide phénylarsinique) et permet, parfois, de renforcer l'action. Celle-ci reste cependant très irrégulière par suite de l'élimination trop rapide de ces dérivés dont l'emploi thérapeutique s'est avéré impossible pour cette raison.

Acides dihydroxy-phénylarsiniques [2].

1° *Acide dihydroxy-2-4-phénylarsinique.* — Cet acide se forme par chauffage de la résorcine avec un sirop d'acide arsénique.

DMT = 0,008 g. L'action n'est que passagère.

Voyons le résultat thérapeutique de l'introduction d'une seconde fonction OH dans la molécule :

a) Du dérivé hydroxy-2 : la toxicité est légèrement diminuée ; l'action n'est pas modifiée.

b) Du dérivé hydroxy-4 : la toxicité est augmentée ; l'action fortement diminuée.

Comparons ce dérivé dihydroxy- aux dérivés hydroxy-aminés correspondants (étudiés dans les pages suivantes) :

a) Au dérivé hydroxy-2-amino-4 : le dérivé dihydroxy- est plus toxique et incomparablement moins actif.

b) Au dérivé amino-2-hydroxy-4 : le dérivé dihydroxy- est beaucoup plus toxique et moins actif

Comparons enfin le dérivé dihydroxy- au dérivé diaminé correspondant : le dérivé dihydroxy- est beaucoup plus toxique et beaucoup moins actif. Le remplacement de 2 NH² par 2 OH est très défavorable (voir première partie du tableau III, p. 25).

2° *Acide dihydroxy-3-4-phénylarsinique*. — Il a été obtenu en oxydant par le persulfate de sodium l'acide hydroxy-4-phénylarsinique.

$$\text{DMT} = 0,010 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,005 \text{ g.} \quad \text{I} = 2.$$

Etablissons maintenant les mêmes comparaisons que ci-dessus (voir deuxième partie du tableau III).

Une seconde fonction hydroxy- est ajoutée :

a) Au dérivé hydroxy-3 : toxicité légèrement augmentée ; action légèrement diminuée.

b) Au dérivé hydroxy-4 : toxicité augmentée ; action diminuée.

Comparons aux dérivés hydroxy-aminés correspondants (voir pages suivantes) :

a) Au dérivé hydroxy-3-amino-4 : toxicité augmentée ; action augmentée.

b) Au dérivé hydroxy-4-amino-3 : le dihydroxy- est beaucoup plus toxique et seulement un peu plus actif.

Enfin, comparons le dérivé dihydroxy-3-4 au dérivé diaminé correspondant : le dihydroxy- est beaucoup plus toxique, mais beaucoup plus actif et, en définitive, supérieur.

TABLEAU III. — Comparaisons de la toxicité et de l'activité sur le *Tr. brucei* (souris) des dérivés dihydroxylés avec les dérivés monohydroxylés, hydroxyaminés et diaminés correspondants.

	$\frac{\text{DMT}}{\text{C}}$	^a I
Acide dihydroxy-2-4-phénylarsinique .	0,008	0
Activité passagère.		
{ Acide hydroxy-2-phénylarsinique . .	0,050	0
	Trace d'action.	
{ Acide hydroxy-4-phénylarsinique . .	0,013	2 à 3
	0,0052	
{ Acide hydroxy-2-amino 4-phénylarsin.	0,016	8
	0,002	
{ Acide hydroxy-4 amino-2-phénylarsin.	0,030	1
	0,030	
Acide diamino-2-4-phénylarsinique . .	0,022	> 2
	0,009	
Acide dihydroxy-3-4 phénylarsinique .	0,010	2
	0,005	
{ Acide hydroxy-3-phénylarsinique . .	0,007	3
	0,0023	
{ Acide hydroxy-4 phénylarsinique . .	0,013	2 à 3
	0,0052	
{ Acide hydroxy-3-amino-4-phénylarsin.	0,030	2
	0,015	
{ Acide hydroxy-4-amino-3-phénylarsin.	0,035	5
	0,007	
Acide diamino-3-4-phénylarsinique . .	$\frac{0,060}{0,060}$ (50 p. 100 guéries).	< 1

L'introduction de 1 groupement hydroxy- dans la molécule de l'acide phénylarsinique diminue la toxicité et augmente l'action.

L'introduction d'une seconde fonction hydroxy- dans une molécule a, le plus souvent, une influence nettement défavorable.

Acides amino-hydroxy-phénylarsiniques.

Le nombre d'isomères est ici de 10.

1° Acide amino-2-hydroxy-3-phénylarsinique. — Il a été préparé par nitration de l'uréthane de l'acide amino-3-phénylarsinique, saponifica-

tion du dérivé nitré par SO^4H^2 ; remplacement du groupement NH^2 par un groupement OH au moyen d'un chauffage avec NaOH et, enfin, réduction par SO^4Fe et NaOH [2].

$$\text{DMT} = 0,006-0,007 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,003 \text{ g.} \quad \text{I} = 2,2.$$

2° *Acide amino-2-hydroxy-4-phénylarsinique.* — Il a été obtenu par nitration du diacétyl-*p*-aminophénol suivie de désacétylation par SO^4H^2 . On applique ensuite la réaction de Bart au nitro-3-amino-4-phénol obtenu, puis l'on réduit par SO^4Fe et NaOH [2].

$$\text{DMT} = 0,028-0,030 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,028 \text{ g.} \quad \text{I} = 1.$$

3° *Acide amino-2-hydroxy-5-phénylarsinique.* — Pour l'obtenir, on nitre le dérivé oxalylé de l'acide *m*-aminophénylarsinique ; on saponifie le groupement oxalylé par HCl dilué, on remplace le groupement NH^2 par un groupement OH au moyen d'un chauffage avec NaOH . Enfin, on réduit par SO^4Fe et NaOH [2].

$$\text{DMT} = 0,020 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,010 \text{ g.} \quad \text{I} = 2.$$

4° *Acide amino-2-hydroxy-6-phénylarsinique.* — La préparation de cet isomère est, de toutes, la plus délicate. Le traitement de l'*o*-aminophénol par le chlorocarbonate d'éthyle, suivi d'une distillation, donne la benzoxazolone correspondante. On la nitre, puis on la réduit par l'hydrosulfite ; enfin, après réaction de Bart, on obtient l'acide benzoxazolone-arsinique que l'on nitre, puis que l'on traite par SO^4H^2 20 N : le groupement acide arsinique est totalement éliminé et le groupement benzoxazolone est coupé. Finalement, on obtient le nitro-3-amino-2-phénol sur lequel on applique la réaction de Bart ; la réduction par SO^4Fe et NaOH donne l'acide amino-2-hydroxy-6-phénylarsinique [4, 5].

$$\text{DMT} = 0,018 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,018 \text{ g.} \quad \text{I} = 1.$$

5° *Acide amino-3-hydroxy-2-phénylarsinique.* — Il s'obtient facilement par application de la réaction de Bart à l'amino-2-nitro-6-phénol, suivie d'une réduction par SO^4Fe et NaOH [2].

$$\text{DMT} = 0,004 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,004 \text{ g.} \quad \text{I} = 1.$$

6° *Acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique.* — Pour le préparer, on nitre l'acide *p*-hydroxyphénylarsinique, puis on réduit par SO^4Fe et NaOH [4, 5].

$$\text{DMT} = 0,035 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,007 \text{ g.} \quad \text{I} = 3.$$

7° *Acide amino-3-hydroxy-5-phénylarsinique.* — L'action du méthylate

de sodium sur le trinitrobenzène-1-3-5 suivie d'un traitement par SO^4H^2 donne le dinitro-3-5-phénol ; on le réduit par SnCl^2 et HCl , puis on l'acétyle et on l'isole sous forme du dérivé acétylé que l'on désacétyle par HCl . Un Bart suivi d'une réduction par SO^4Fe et NaOH donne l'acide amino-3-hydroxy-5-phénylarsinique [4, 5].

$$\text{DMT} = 0,055 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,020 \text{ g.} \quad \text{I} < 3.$$

8° *Acide amino-3-hydroxy-6-phénylarsinique.* — Pour l'obtenir, on condense la *p*-nitraniline avec l'acide arsénique à 200° . On transforme le groupement NH^2 en groupement OH par chauffage avec NaOH , puis l'on réduit par SO^4Fe et NaOH dans la solution même [2].

$$\text{DMT} = 0,008 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,005 \text{ g.} \quad \text{I} = 1 \text{ à } 2.$$

9° *Acide amino-4-hydroxy-2-phénylarsinique.* — La préparation de la nitrobenzoxazalone a été donnée pour l'acide amino-2-hydroxy-6-phénylarsinique. Si l'on coupe le groupement benzoxazalone par HCl 5 N, on obtient le nitro-3-amino-6-phénol sur lequel on opère un Bart suivi de réduction [2].

$$\text{DMT} = 0,015 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,002 \text{ g.} \quad \text{I} = 8.$$

10° *Acide amino-4-hydroxy-3-phénylarsinique.* — Sa préparation débute comme celle du dérivé amino-2-hydroxy-6-phénylarsinique : la réduction de la nitrobenzoxazalone, suivie d'un Bart et de l'hydrolyse du groupement benzoxazalone par HCl dilué donne l'acide attendu [2].

$$\text{DMT} = 0,030 \text{ g.} \quad \text{C} = 0,015 \text{ g.} \quad \text{I} = 2.$$

Comparons ces 10 isomères au point de vue de leur toxicité, d'une part, de leur activité, d'autre part.

Toxicité : Groupons tout d'abord les dérivés dont l'amine est en position 2 : des 4 dérivés amino-hydroxy-phénylarsiniques possibles, la toxicité croît dans l'ordre suivant des positions du groupement OH : 5, 4, 6, 3.

Groupons les dérivés dont l'amine est en position 3 : nous retrouvons le même ordre : 5, 4, 6, 2.

Enfin, des 2 dérivés ayant le groupement amine en position 4, c'est le dérivé hydroxy-3 qui est le moins toxique.

Action : Comparons les indices chimiothérapeutiques des 10 isomères :

TABLEAU IV. — Toxicité et action sur le *Tr. brucei* (souris)
des dix acides amino-hydroxy-phénylarsiniques isomères.

	DMT C	I
Acide amino-2-hydroxy-3-phénylarsinique . . .	0,006 — 0,007 0,003	2,2
Acide amino-2-hydroxy-4-phénylarsinique . . .	0,030 0,030	1
Acide amino-2-hydroxy-5-phénylarsinique . . .	0,020 0,040	2
Acide amino-2-hydroxy-6-phénylarsinique . . .	0,018 0,018	1
Acide amino-3-hydroxy-2-phénylarsinique . . .	0,004 0,004	1
Acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique . . .	0,035 0,007	5
Acide amino-3-hydroxy-5-phénylarsinique . . .	0,053 0,020	2,8
Acide amino-3-hydroxy-6-phénylarsinique . . .	0,008 0,005	> 1
Acide amino-4-hydroxy-2-phénylarsinique . . .	0,016 0,002	8
Acide amino-4-hydroxy-3-phénylarsinique . . .	0,030 0,015	2

Notons tout de suite qu'il n'y a pas, parmi tous les dérivés hydroxy-aminés, un seul produit ayant un indice inférieur à 1. Les plus intéressants sont : l'acide amino-4-oxy-2-phénylarsinique : $I = 8$, et l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique : $I = 5$.

Comparant chaque dérivé amino-hydroxylé d'une part avec le dérivé aminé simple correspondant, d'autre part avec le dérivé hydroxylé simple correspondant, nous pouvons constater que l'introduction d'une fonction OH dans la molécule d'un acide amino-phénylarsinique influence plus favorablement l'indice chimiothérapeutique que l'introduction d'une fonction NH₂ dans la molécule d'un acide hydroxy-phénylarsinique.

Enfin, l'étude de ces 10 isomères, plus que toute autre, permet de constater que la position d'un groupement est tout aussi importante que sa nature.

III. — Acides phénylarsiniques trisubstitués.

Acide tri-aminé-3-4-5-phénylarsinique [2].

On l'obtient par nitration, au moyen du mélange sulfonitrique de l'acide *p*-amino-phénylarsinique sans blocage préalable de la fonction aminée ; la réduction par SO^4Fe et NaOH conduit au dérivé attendu.

Cet acide, légèrement plus toxique que le dérivé mono-aminé (Atoxyl) est nettement plus toxique que le dérivé diaminé : $\text{DMT} = 0,030 \text{ g.}$ Il n'a plus qu'une activité passagère, alors que les dérivés mono- et diaminés donnaient 30 à 40 p. 100 de guérisons à la DMT.

C'est le premier exemple de l'influence néfaste d'un trop grand nombre de substitutions sur le noyau benzénique.

Acides amino-hydroxy-phénylarsiniques à trois fonctions.

1° *Acide diamino-3-5-hydroxy-4-phénylarsinique [2].* — Par nitration de l'acide acétylamino-3-hydroxy-4-phénylarsinique, réduction par l'hydrosulfite de sodium et enfin désacétylation par HCl , on obtient cet acide.

Six fois plus toxique que l'acide tri-aminé correspondant, $\text{DMT} = 0,005 \text{ g.}$, il n'a comme lui qu'une activité passagère.

Après avoir noté l'action favorable de l'introduction d'une ou de deux fonctions aminées dans une molécule, nous notons l'action défavorable de l'accumulation des fonctions aminées : en effet, l'introduction d'une nouvelle fonction aminée dans la molécule de l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique, en a augmenté notablement la toxicité et fait presque disparaître l'action.

2° *Acide amino-5-dihydroxy-2-4-phénylarsinique [4].* — Il se forme par nitration de l'acide résorcy-l-arsinique, puis réduction par l'hydrosulfite de sodium.

$\text{DMT} = 0,003 \text{ g.}$ Il n'a qu'une très légère action passagère.

Si nous l'envisageons comme un dérivé de l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique, l'introduction d'une fonction OH supplémentaire a augmenté de dix fois la toxicité et supprimé complètement l'action.

Si nous le comparons à l'acide hydroxy-2-amino-5-phénylarsinique, l'introduction d'une nouvelle fonction OH a triplé la toxicité et fortement diminué l'action.

Enfin, envisagé comme un dérivé de l'acide di-hydroxy-2-4-phénylarsinique, une nouvelle fonction aminée a augmenté légèrement la toxicité. L'action est nulle dans les deux cas.

L'introduction, comme troisième fonction, d'un groupement OH dans la molécule d'un acide phénylarsinique est encore plus défavorable au coefficient chimiothérapeutique que l'introduction d'une fonction aminée.

*
* *

Ainsi donc, d'une manière générale, l'introduction d'une fonction NH^2 ou OH dans le noyau de l'acide phénylarsinique exerce une influence favorable au point de vue diminution de la toxicité et augmentation de l'activité trypanocide.

La présence de deux fonctions mixtes, $\text{NH}^2 + \text{OH}$, semble réaliser les conditions optima d'un coefficient chimiothérapeutique intéressant.

Trois substitutions sur un même noyau benzénique rendent la molécule plus fragile, donc plus toxique et plus organotrope que parasitotrope.

La position d'un groupement est tout aussi importante que sa nature. La position para semble la plus favorable.

CHAPITRE II

SUBSTITUTIONS SUR LA FONCTION AMINÉE

Nous venons de voir que, plus encore que la nature des fonctions, la position de ces dernières sur la molécule influence le coefficient chimiothérapeutique.

Cette position restant invariable, quels résultats entraîneront les modifications chimiques apportées à une fonction donnée ?

Voyons tout d'abord les résultats obtenus par diverses substitutions sur la fonction aminée.

I. — Acétylation.

L'acétylation s'opère le plus souvent par action, sur le dérivé aminé en émulsion dans l'eau, de l'anhydride acétique à l'ébullition.

Les trois acides acétylaminophénylarsiniques sont tous plus actifs et moins toxiques que les dérivés aminés correspondants [2].

La mono-acétylation d'un acide diamino-phénylarsinique s'est montrée favorable en para [2] ; défavorable en ortho [4].

La di-acétylation de l'acide diamino-3-5-phénylarsinique est légèrement défavorable [4].

L'expérimentation des acides isomères acétyl-amino-hydroxy-phénylarsiniques [2, 4] a permis de tirer les conclusions suivantes :

L'acétylation de la fonction aminée diminue la toxicité dans

tous les cas. Elle influence défavorablement l'action lorsque l'amine est en ortho ou en meta ; au contraire, comme dans le cas des dérivés aminés simples, elle la laisse intacte ou bien l'augmente sensiblement lorsque la fonction aminée est en para.

Le meilleur exemple en est le suivant :

Nous avons vu que l'acide amino-4-hydroxy-2-phénylarsinique possédait comme indice

$$\frac{\text{DMT}}{\text{C}} = \frac{0,016}{0,002} : \text{I} = 8.$$

L'acide acétyl-amino-4-hydroxy-2-phénylarsinique a comme indice

$$\frac{\text{DMT}}{\text{C}} = \frac{0,025}{0,002} : \text{I} = 12,5.$$

C'est l'Orsanine, déjà mentionnée au cours de ce travail (p. 8).

Remarque. — Bien que les résultats expérimentaux des dérivés arsenicaux pentavalents sur la syphilis dépassent le cadre de notre étude, il est intéressant de noter que l'acétylation de la fonction aminée de l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique en a, d'une manière parallèle, diminué la toxicité et augmenté l'activité. L'acide acétylamino-3-hydroxy-4-phénylarsinique ou Stovarsol, isomère de l'Orsanine, utilisé en thérapeutique anti-syphilitique, n'a plus d'action dans la Trypanosomiasse. Inversement, l'Orsanine, le plus actif des acides acétylamino-hydroxy-phénylarsiniques sur le trypanosome, n'agit plus contre le spirochète. Parallèlement à cette différence de comportement thérapeutique, on note une résistance inverse de ces deux isomères aux agents physiques et chimiques : le Stovarsol, sous forme de sel monosodique est stable à la chaleur ; l'Orsanine sodique, au contraire, à 65°, perd déjà 50 p. 100 de son arsenic en vingt-quatre heures. Si l'on traite par l'acide chlorhydrique 2N du Stovarsol, on obtient le dérivé désacétylé, tandis que le même traitement, appliqué à l'Orsanine, a pour résultat le départ non seulement du groupe acétyle, mais encore du groupe acide arsinique.

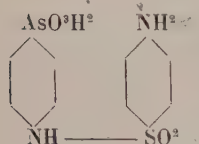
Ceci est un exemple frappant de l'importance des positions des substituants et de la spécificité d'action d'un terme donné d'une série chimique.

II. — Autres substitutions.

Après avoir constaté que l'acétylation des dérivés aminés simples comme celle des dérivés amino-hydroxylés, diminuait la toxicité dans tous les cas et influençait favorablement

l'action trypanocide lorsque la fonction amine est en para, nous avons voulu connaître l'influence d'autres substitutions sur l'amine en para (1).

J'ai alors préparé plusieurs dérivés de l'Atoxyl : le dérivé diméthylaminé [7], les urées asymétrique et symétrique [2], l'allylthiourée [2], se sont montrés dénués d'intérêt (les urées s'obtiennent d'une manière générale, par action du phosgène en solution toluénique, sur le sel de sodium de l'acide aminé en présence d'acétate de sodium).



Au contraire, l'acide amino-4'-phénylsulfamido-1'-4-phénylarsinique m'a permis de constater que, par l'introduction d'un second noyau benzénique fixé au premier par l'intermédiaire d'une fonction sulfamide, la toxicité de l'Atoxyl se trouvait abaissée de 0,003 g. à

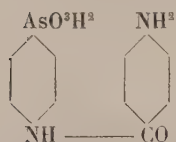
0,010 g. et que son activité inconstante (30 p. 100 de guérisons à 0,003 g.) devenait une action réelle : 100 p. 100 de guérisons à 0,010 g.

Préparation : Je l'ai obtenu par condensation de l'acide para-amino-phénylarsinique avec le chlorure de *p*-acétylamino-phényl-sulfonyle et désacétylation du produit de condensation :

20,7 g. d'acide *p*-amino-phénylarsinique (PM=207) + 17 g. d'acétate de sodium, sont dissous dans 100 c. c. de soude N. On verse dans cette solution 23,3 g. de chlorure de *p*-acétylamino-phényl-sulfonyle (PM = 233,5) et l'on chauffe rapidement. La dissolution est complète. On prolonge l'ébullition pendant un quart d'heure, puis on filtre le liquide bouillant en présence de noir végétal. Le filtrat est acidifié par quelques gouttes d'acide chlorhydrique jusqu'à réaction légèrement acide au papier Congo et l'on isole par filtration le produit de condensation que l'on désacétyle (sans l'avoir au

(1) Notons que parallèlement à nos travaux, Jacob et Heidelberger poursuivaient les leurs qui devaient aboutir à la découverte de la Tryparsamide [6], dérivé glycinamidé de l'Atoxyl dont l'indice est de $\frac{DMT}{C} = \frac{0.040}{0.013}$: I = 3, sur la souris et qui a fait preuve, chez l'homme, d'une électivité particulière pour les centres nerveux. C'est cette propriété qui explique la remarquable activité de la Tryparsamide à la période tertiaire de la maladie du sommeil.

préalable séché) en le traitant par 35 c. c. d'acide chlorhydrique ($D = 1,08$) à l'ébullition pendant une demi-heure. Dès les premiers instants de l'ébullition, la dissolution est complète. On filtre la solution bouillante sur un filtre en verre poreux en présence de noir végétal. On obtient, par refroidissement des eaux-mères et addition d'un égal volume d'alcool, de superbes prismes incolores du chlorhydrate du dérivé désacétylé. On l'isole par filtration. Par neutralisation exacte au papier rouge Congo au moyen de soude, les eaux-mères donnent l'acide amino-4'-phénylsulfamido-1'-4-phénylarsinique cristallisant en aiguilles rassemblées en rosaces. Cet acide se dissout facilement dans l'eau chaude additionnée de soude. La solution refroidie et additionnée de 3 volumes d'alcool laisse déposer de fines aiguilles blanches du sel de sodium.



Substituant à la fonction sulfamide — SO^2NH — une fonction amide — CONH —, nous améliorons encore le coefficient chimiothérapeutique : l'acide amino-4'-benzoyl-1'-amino-4-phénylarsinique possède comme DMT : 0,0035 g. et comme C : 0,001 g. Le

coefficient $I = 3$ ainsi obtenu est très supérieur à celui de l'Atoxyl. (On prépare ce corps par condensation du chlorure de *p*-nitro-benzoyle avec l'acide amino-4-phénylarsinique suivie d'une réduction par le zinc et l'acide acétique.)

J'ai alors préparé plusieurs dérivés de l'acide amino-4'-benzoyl-1'-amino-4-phénylarsinique afin de vérifier l'influence possible des substitutions sur un noyau différent du noyau benzénique portant la fonction arsenicale.

Le blocage de la fonction aminée en 4' (dérivés acétylé, urée, uréthane) a diminué la toxicité mais également l'action.

L'introduction d'une deuxième fonction aminée sur le second noyau a, dans ce cas encore, diminué la toxicité ; la valeur absolue de l'activité est abaissée, mais le coefficient demeure le même :

$$\frac{\text{DMT}}{\text{C}} = \frac{0,020}{0,006} : 1 = 3.$$

Enfin, j'ai accouplé un deuxième noyau benzénique à l'acide

amino-4-phénylarsinique, non plus par l'intermédiaire d'une fonction amide, mais par l'intermédiaire de la fonction azoïque — N=N — et préparé toute une série de ces dérivés portant sur le deuxième noyau des fonctions hydroxylées simples ou multiples, libres ou bloquées.

PRÉPARATION DES DÉRIVÉS OXYAZOÏQUES.



Les substances étudiées dans cette série sont formées par condensation de divers phénols avec le sel de diazonium de l'acide amino-4-phénylarsinique-4.

Pour les obtenir, on opère de la façon suivante :

On diazote l'acide arsanilique (PM=217) en dissolvant 1/10 de molécule de cet acide dans 800 c. c. d'eau additionnée de 52,5 c. c. d'acide sulfurique 5 N (2,5 mol.) et en ajoutant lentement dans cette solution maintenue à + 5°, 20 c. c. de nitrite de sodium 5 N. La solution de sulfate de diazonium est abandonnée pendant dix minutes ; la température s'élève jusqu'à 10° environ. On verse alors la solution du diazoïque dans une solution de 1 molécule de phénol, dissoute dans 3 mol. 3/4 de soude 2 N (3/4 de molécule en excès sur la quantité calculée : 1 molécule de soude pour neutraliser le sel de diazonium, 2 molécules pour maintenir en solution le sel arsenical sous forme de sel disodique). On abandonne le tout pendant deux heures, puis on ajoute lentement de l'acide chlorhydrique jusqu'à franche acidité au rouge Congo. L'azoïque arsenical se dépose aisément et en général sous forme de beaux cristaux que l'on isole par filtration et lave à l'eau.

Il est extrêmement difficile de caractériser les dérivés organiques de l'arsenic par leurs points de fusion qui ne sont tout au plus que des points de décomposition. Nous avons comparé ces dérivés oxyazoïques par l'examen et la photographie de leurs cristaux, et nous avons pratiqué sur eux des dosages d'arsenic en utilisant la méthode de la pharmacopée allemande.

Le principe en est le suivant : on oxyde l'acide arsenical

par le mélange sulfo-nitrique. L'acide arsénique libéré est ensuite réduit en acide arsénieux par l'acide iodhydrique d'après le schéma suivant (simplifié en raisonnant sur l'anhydride, les molécules d'eau de constitution n'intervenant pas).



enfin, on titre par l'hyposulfite de sodium l'iode mis en liberté. Voici les détails pratiques :

On pèse à la balance de précision 0,2 g. du dérivé arsenical et on l'introduit dans un ballon d'Iéna à long col de 100 c. c. de capacité ; on ajoute successivement 10 c. c. d'acide sulfurique concentré et 1 c. c. d'acide nitrique fumant purs (1). On chauffe à l'ébullition le contenu du ballon pendant une heure ; on refroidit puis on ajoute 50 c. c. d'eau. Le ballon est chauffé jusqu'à évaporation totale de l'eau et de l'acide nitrique et apparition de fumées blanches $(\text{SO}^{\text{IV}}\text{H})^2$. Le résidu, transvasé dans un Bécher est, encore une fois, additionné de 50 c. c. d'eau que l'on chasse au bain de sable jusqu'à ce que des fumées blanches se dégagent. On refroidit le contenu du Becher qui est alors additionné de 10 c. c. d'eau, puis d'une solution de 2 g. d'iodure de potassium dans 5 c. c. d'eau ; un précipité se forme ; on ajoute ensuite la quantité d'eau strictement nécessaire pour obtenir la dissolution du précipité ; on abandonne le tout pendant trente minutes. Enfin, l'iode est titré (sans indicateur) par l'hyposulfite de sodium N/10 ; la liqueur, colorée en rouge orangé, vire au jaune ; la coloration jaune s'atténue au fur et à mesure de l'addition de l'hyposulfite que l'on cesse dès que la solution est incolore (le virage est à une goutte près). Chaque centimètre cube d'hyposulfite versé correspond à 0,003748 g. d'As.

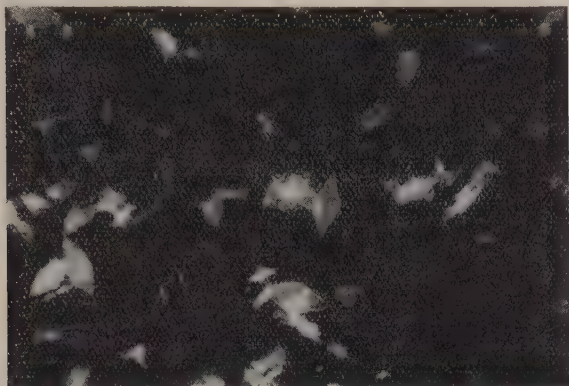
*
* *

Nous avons donc préparé plusieurs dérivés oxyazoïques de formule générale



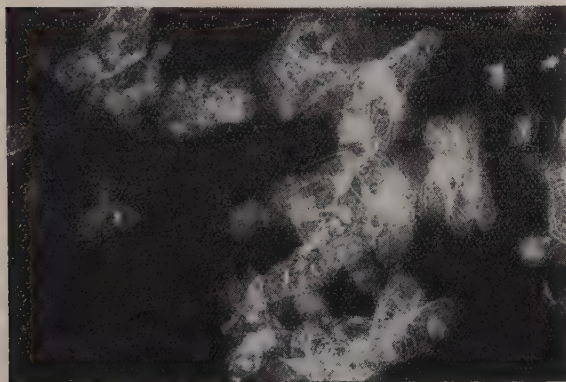
(1) Exempts d'arsenic (procédé G. Bertrand).

Pour en simplifier la représentation, nous indiquerons seulement la nature et la position des groupements substituants sur le deuxième noyau benzénique Ar.



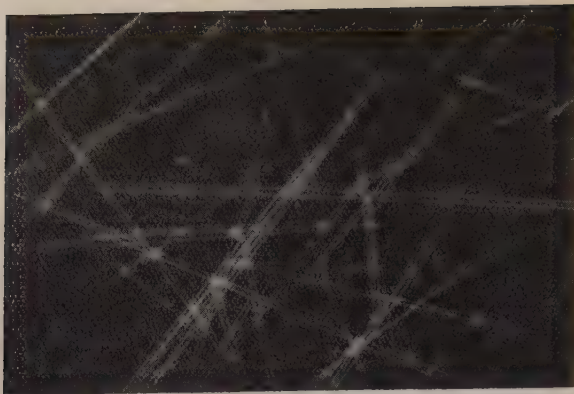
Dérivé hydroxy-4 (déjà mentionné par Barrowcliff) [8].

Il cristallise en losanges. Dosage d'As. $\frac{2}{3}$ calc., 23,2; trouvé, 23,2.



Dérivé hydroxy-4-méthyl-3.

Il cristallise en plaquettes. Dosage d'As. : calculé, 22,6; trouvé, 22,6.



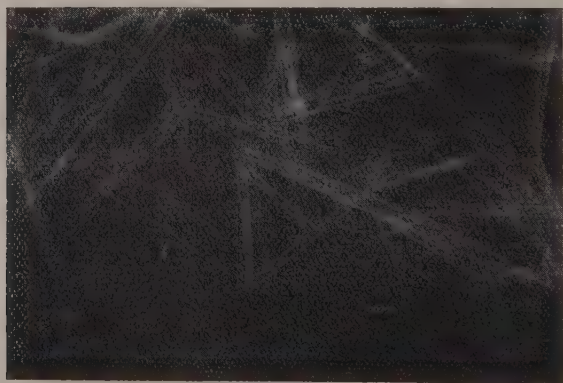
Dérivé hydroxy-4-isopropyl-3.

Il cristallise en aiguilles. Dosage d'As. : calculé, 19,8; trouvé, 19,7 et 19,9.



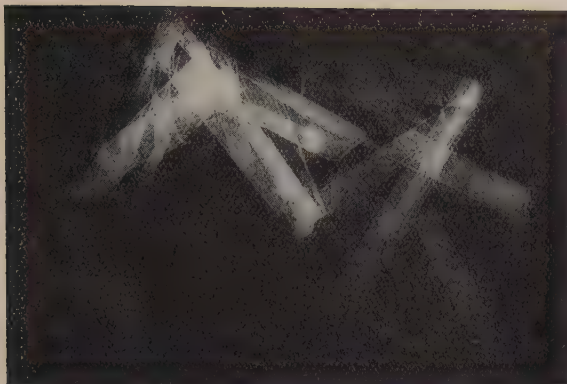
Dérivé hydroxy-4-méthyl-2.

Il cristallise en fines navettes. Dosage d'As. : calculé, 22,6; trouvé, 22,9.



Dérivé hydroxy-4 diméthyl-2-5.

Il cristallise en fines aiguilles. Dosage d'As. : calculé, 21,4; trouvé, 21,2.



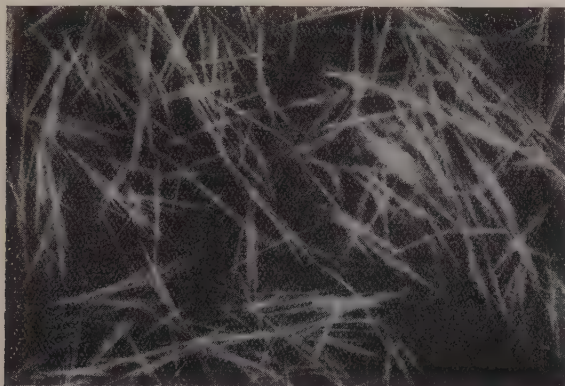
Dérivé hydroxy-2-diméthyl-3-5.

Il cristallise en plaquettes. Dosage d'As. : calculé, 21,4; trouvé, 21,4.



Dérivé dihydroxy-2-4 (de la résorcine).

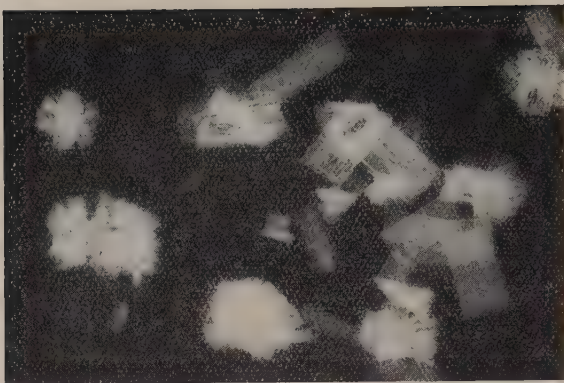
Il cristallise en plaquettes. Dosage d'As. : calculé, 22,1; trouvé, 21,9.



Dérivé méthoxy-2-hydroxy-4 (de la monométhoxy résorcine).

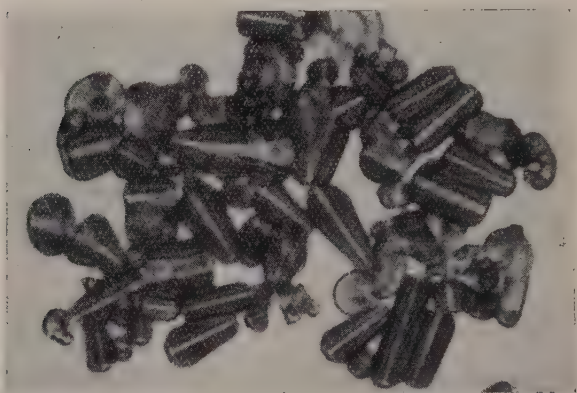
Il cristallise en aiguilles assemblées en houpettes.

Dosage d'As. : calculé, 21,3; trouvé, 21,3.



Dérivé méthoxy-3-hydroxy-4 (du gaiacol).

Il cristallise en plaquettes. Dosage d'As. : calculé, 21,3; trouvé, 21,3.



Dérivé dihydroxy-2-4 hexyl-5 (de l'hexyl-résorcine).

Le sel de sodium s'obtient bien cristallisé (fig. 10) si l'on ajoute lentement de l'acétone à la solution avant sa neutralisation par HCl. Par contre l'acide se dépose sous forme semi-cristalline.

De tous ces corps, c'est le dérivé de copulation du sel de diazonium de l'acide amino-phénylarsinique avec l'hexyl-résorcine qui, seul, a fait preuve d'activité aussi bien sur le *Nagana* que sur le *Congolense* de la souris.

TABLEAU V. — Toxicité et activité sur les *Tr. brucei* et *Congolense* (souris)
des dérivés azoïques :



Ar =	DMT	C	I
hydroxy-4'-phényl	0,0005	0,0005	Très légère action sur <i>Nagana</i> et <i>Congolense</i> . 0
hydroxy-4'-méthyl-3'-phényl . . .	0,0005	0	0
hydroxy-4'-isopropyl-3-phényl . .	0,001	0	0
hydroxy-4'-méthyl-2'-phényl . .	0,002	0,002	Trace d'action sur le Na- <i>gana</i> . 0
hydroxy-4'-diméthyl-2'-5'-phényl.	0,001	0,001	Trace d'action sur le Na- <i>gana</i> . 0
hydroxy-2'-diméthyl-3'-5'-phényl.	0,001	0,001	Trace d'action sur le Na- <i>gana</i> . 0
dihydroxy-2'-4'-phényl	0,001	0	0
hydroxy-4'-méthoxy-2'-phényl . .	0,002	0	0
dihydroxy-2'-4'-hexyl-5'-phényl .	0,0075	0,007	Action nette sur <i>Nagana</i> et <i>Congolense</i> . 0

De cette étude, nous pouvons tirer entre autres deux conclusions :

1° L'accumulation des fonctions sur le deuxième noyau benzénique ne présente nullement l'inconvénient noté pour l'accumulation de groupements substituants sur le premier noyau ; c'est par l'intermédiaire des positions libres du noyau portant la fonction arsenicale que se règlent sans doute la répartition et l'élimination chez l'hôte des corps actifs.

2° L'amélioration de l'indice chimiothérapeutique, entraînée par la présence d'un deuxième noyau benzénique lié au premier par une fonction amide, ne se vérifie plus dans le cas où cette liaison est assurée par une fonction — N=N —.

A la lumière des connaissances nouvelles apportées par notre étude des dérivés azoïques des sulfamidés actifs contre les bactéries [9], ce dernier fait est tout à fait compréhensible : la liaison — N=N — est fragile ; elle se réduit aisément dans l'organisme animal ; la molécule n'agit pas par son ensemble même, mais en libérant lentement l'acide *p*-aminophénylarsinique (Atoxyl) ; cette libération progressive ne permet pas d'atteindre le seuil au-dessus duquel l'Atoxyl est actif.

Coupure et élimination du produit de coupure sont, en effet, deux processus parallèles et agissant en sens contraire au point de vue de l'activité qui en résulte.

Nous avons donc été conduit à préparer des dérivés dans lesquels la liaison entre les deux noyaux benzéniques soit extrêmement résistante.

Deux classes de produits nous ont semblé répondre à ce desideratum : les acides arsenicaux de la série du diphényle dans lesquels les deux noyaux sont soudés par une liaison entre deux carbones et les acides arsenicaux de la série naphthalénique (deux carbones communs aux deux noyaux).

Les premiers ont conduit à la découverte de propriétés intéressantes : tandis que les arsenicaux de la série benzénique ont, pour la plupart, une activité marquée sur le *Nagana* de la souris et sont dénués d'action sur le *Congolense* du même animal, les dérivés arsenicaux de la série du diphényle agissent infiniment mieux sur cette deuxième infection que sur la première [13]. Les résultats expérimentaux ont été publiés dans une thèse préparée au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, par M. Sevaux, docteur en Pharmacie (Paris, 1935) [10].

Les seconds (acides arsenicaux naphthaléniques) n'ayant jamais fait l'objet d'aucune communication, nous leur consacrons le chapitre suivant.

CHAPITRE III

DÉRIVÉS ARSENICAUX DU NAPHTALÈNE

Parmi les produits que nous avons préparés en vue de leur étude chimiothérapeutique, certains ont été décrits par C. R. Saunders et C. S. Hamilton [41]. Nous n'insisterons donc que sur ceux dont la littérature ne fait pas mention, après avoir précisé, une fois pour toutes, les conditions générales d'obtention des acides amino-naphtylarsiniques, de leurs dérivés acétylés, de leurs urées et de leurs produits de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine (type rouge Congo arsenical). J'ai été amené à préparer ces derniers corps pour me rendre compte de l'influence exercée par la présence de l'arsenic dans une série de matières colorantes longuement étudiée par Nicolle et Mesnil [42], celle des dérivés de copulation du sel de diazonium de la benzidine avec deux molécules d'acides amino-naphtalène-sulfoniques. Dans ce cas, l'activité sur le trypanosome semblait liée à la présence de deux groupements acides sulfoniques sur chacun des noyaux naphtaléniques.

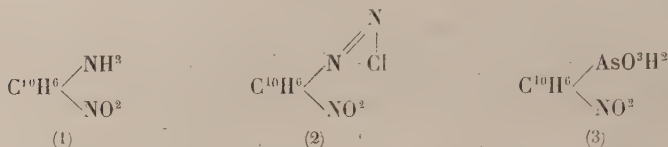
Nous verrons que la présence d'un seul groupement — AsO^3H^2 sur chacun des noyaux naphtaléniques suffit à assurer l'activité trypanocide.

SYNTHÈSE ET DESCRIPTION

DES ACIDES AMINO-NAPHTYLARSINIQUE ET DE QUELQUES-UNS DE LEURS DÉRIVÉS

D'une façon générale, on effectue la synthèse de ces composés de la façon suivante : un nitro-amino-naphtalène dans lequel les deux fonctions occupent des positions déter-

minées (1) est transformé en sel de diazonium (2) lequel, traité par l'arsénite de sodium (réaction de Bart) donne l'acide nitro-naphtylarsinique (3). Enfin, par réduction, ce dernier corps fournit l'acide amino-naphtylarsinique cherché.



La préparation du chlorure de diazonium s'opère dans des conditions analogues à celles utilisées dans la série des acides phénylarsiniques : on émulsionne le nitro-amino-naphtalène dans de l'acide chlorhydrique 6 N et l'on diazote par une solution de nitrite de sodium 5 N. Le sel de diazonium est, en général, soluble. Sa décomposition par l'arsénite de sodium s'opère à la manière habituelle, en présence d'arsénite de cuivre fraîchement précipité (addition de sulfate de cuivre à la solution d'arsénite de sodium), mais il faut agir en solution extrêmement diluée : 3 litres d'eau en opérant sur 1/10 de molécule, ainsi que l'ont noté Saunders et Hamilton. On maintient la réaction légèrement alcaline au tournesol par addition progressive de soude 6 N. On filtre en présence de noir végétal, puis on acidifie le filtrat par l'acide chlorhydrique jusqu'à légère acidité au rouge Congo. L'acide nitro-naphtylarsinique ainsi obtenu est ensuite réduit. Saunders et Hamilton emploient l'oxyde de fer fraîchement préparé (méthode de Johnson et Adams. *J. A. Ch. Soc.*, 1925, 45, 1312).

Nous avons appliqué à la série naphtalénique les méthodes de réduction qui, dans la série des acides phénylarsiniques, nous avaient donné les résultats les plus intéressants, en particulier celles qui font appel, d'une part à l'hydrosulfite de sodium et, d'autre part, au sulfate ferreux et à la soude. Ce dernier procédé nous a permis d'obtenir les acides amino-naphtylarsiniques avec d'excellents rendements et, d'emblée, sous une forme à peu près pure et peu colorée.

En voici un exemple. On dissout 51 g. d'un acide nitro-naphtylarsinique (PM=297) dans 150 c. c. d'eau additionnée de 35 c. c. de lessive de soude et l'on verse cette solution

dans un ballon de 2 litres contenant une solution de 350 g. de SO^4Fe dans 350 c. c. d'eau maintenue à 35° . On agite énergiquement à la main tout en ajoutant, par petites portions, 350 c. c. de lessive de soude. On agite encore pendant dix minutes, puis on centrifuge. Les liqueurs surnageantes sont filtrées sur Buchner en présence de noir végétal et acidifiées au rouge Congo par lente addition d'acide chlorhydrique dilué. L'acide amino-naphtylarsinique cristallise sous forme d'aiguilles ou de fougères arborescentes blanches. Les culots de centrifugation sont émulsionnés soigneusement dans de l'eau tiède additionnée de 20 c. c. de lessive de soude et centrifugés à nouveau, cette opération étant répétée une seconde fois. Les liqueurs surnageantes sont traitées comme la liqueur initiale. La totalité de l'acide amino-naphtylarsinique est isolée par filtration sur Buchner, lavée à l'eau glacée et séchée dans le vide sulfurique. Les rendements oscillent entre 88 et 96 p. 100 du rendement théorique.

L'acétylation des acides amino-naphtylarsiniques s'opère de la manière suivante : on dissout le dérivé aminé dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique porté à l'ébullition ; la solution est filtrée bouillante en présence de noir végétal et le filtrat est additionné d'eau. L'acide amino-naphtylarsinique cristallise, en général, aisément. Il est alors filtré et lavé à l'eau glacée.

Les sels de sodium des acides amino-naphtylarsiniques, comme les sels de sodium de leurs dérivés acétylés, s'obtiennent par dissolution de l'acide correspondant dans de la soude N ou 2 N. Lorsque la neutralité au tournesol est obtenue, on ajoute à la solution 3 à 4 volumes d'alcool et le sel de sodium cristallise.

J'ai préparé les urées des acides amino-naphtylarsiniques par la méthode suivante : on dissout 5 g. d'acide amino-naphtylarsinique ($\text{PM}=267$) dans 50 à 100 c. c. d'eau additionnée, de 20 c. c. de soude N ; on y ajoute 5 g. d'acétate de sodium cristallisé et la solution ainsi obtenue est placée dans un flacon de 500 c. c. fermé d'un bouchon de liège. On y verse, par petites portions et en agitant énergiquement entre chaque addition, 20 c. c. d'une solution toluénique à 20 p. 100 de COCl^2 (un peu plus de deux fois la quantité

théorique), puis 5 c. c. de lessive de soude et enfin, peu à peu et en agitant comme précédemment, encore 20 c. c. de la solution toluénique de phosgène. L'opération est terminée en une heure ; le milieu est acide au rouge Congo. L'urée cristallise dans la solution plus ou moins rapidement. Elle est filtrée et lavée à l'eau glacée, puis séchée à l'étuve.

Pour la purifier, elle est dissoute dans une solution tiède de CO^3Na^2 2 N ; cette solution, additionnée très lentement d'acide acétique, laisse déposer un volumineux précipité que l'on centrifuge, lave et sèche dans le vide sulfurique.

Le sel de sodium s'obtient en dissolvant l'acide sec finement broyé dans une solution normale de soude ; il est quelquefois nécessaire de tiédir au bain-marie. Lorsque la dissolution est totale et que le milieu est neutre au tournesol, on y ajoute très lentement 2 à 3 volumes d'alcool, ce qui détermine ou achève la cristallisation du sel de sodium. On filtre et on lave à l'alcool.

Enfin les acides amino-naphtylarsiniques ont été copulés avec le sel de diazonium de la benzidine pour obtenir des rouges Congo arsenicaux :

La solution du sel de diazonium de la benzidine obtenue, à la manière habituelle, en partant de 4,6 g. de benzidine, est versée dans une solution maintenue à 10-15° de 14,4 g. du sel de sodium de l'acide naphtylarsinique dans 120 c. c. d'eau ; on agite mécaniquement pendant une demi-heure, puis on ajoute, en quarante-huit heures, une solution de 2,2 g. de CO^3Na^2 dans 12 c. c. d'eau, en continuant l'agitation. On chauffe ensuite pendant une à deux heures au bain-marie bouillant, puis on laisse refroidir. Le sel de sodium s'est déposé, sous forme d'une poudre amorphe, colorée en rouge vif. Il possède les caractères du rouge Congo : la solution aqueuse rouge vire au bleu intense par addition d'acide chlorhydrique. Pour éliminer la légère impureté qui peut le souiller, on le dissout dans l'alcool méthylique à l'ébullition, on filtre et concentre la solution au tiers de son volume. On peut aussi le dissoudre dans l'eau et additionner la solution aqueuse de 1 ou 2 volumes d'alcool éthylique. Ce sel se présente sous forme d'une poudre amorphe, rouge, non hygroscopique.

Les acides naphtylarsiniques, comme la plupart des acides arsenicaux organiques, se décomposent par chauffage et ne présentent pas de point de fusion net. Je les ai identifiés par leurs formes cristallines et par celles de leurs sels de sodium, calcium, magnésium, baryum et strontium, obtenus de la façon suivante : on prépare une solution à 10 p. 100 du sel de sodium des acides arsenicaux naphtaléniques ; un volume déterminé de cette solution, placé dans un tube à essais, est additionné d'un égal volume d'une solution normale des réactifs suivants : CaCl^2 , SO^4Mg , BaCl^2 , SrCl^2 . Après avoir été examiné à l'œil nu et au microscope, le contenu du tube est porté à l'ébullition et l'on observe les comportements réciproques des sels à la chaleur.

Enfin, des dosages d'arsenic ont été pratiqués sur tous les corps obtenus, utilisant la méthode décrite page 36.

Préparation de l'acide amino-1-naphtylarsinique-2 et de ses dérivés.



L'acide nitro-1-naphtylarsinique-2 s'obtient en appliquant la réaction de Bart au nitro-1-amino-2-naphtalène que nous avons préparé suivant les données de Saunders et Hamilton : acétylation de la β -naphtylamine, nitration, désacétylation et séparation des 3 isomères obtenus : 1-2, 6-2 et 8-2. Les rendements en acide nitro-1-naphtylarsinique-2 sont excellents.

Dosage d'arsenic : calculé, 25,2 ; trouvé, 25,1.

La réduction de l'acide nitro-1-naphtylarsinique-2 par le sulfate ferreux et la soude ne présente aucune particularité ; on obtient, avec un rendement de 93 p. 100, l'acide amino-1-naphtylarsinique-2 cristallisé en belles aiguilles blanches.

Dosage d'arsenic : calculé, 28,08 ; trouvé, 28,2.

Le sel de sodium cristallise sous forme de plaquettes blanches.

II. *Dérivé acétylé.* — Si l'on applique la méthode généralement utilisée pour effectuer l'acétylation (page 45), on

n'obtient que de médiocres rendements et le produit qui cristallise est toujours souillé d'une substance colorée. En opérant de la façon suivante, j'ai obtenu avec un rendement de 85 p. 100 l'acide acétyl-amino-1-naphtylarsinique-2 incolore :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux, le tout bien sec, on introduit 210 c. c. d'acide acétique ; on porte à l'ébullition et l'on ajoute 60 g. d'acide amino-1-naphtylarsinique-2 finement pulvérisé, puis 72 c. c. d'anhydride acétique. Après avoir maintenu le tout à l'ébullition pendant un quart d'heure, la dissolution est totale ; il y a cependant ensuite prise en masse cristalline passagère, puis redissolution complète après trois quarts d'heure au total d'ébullition à reflux ; on ajoute alors du noir végétal, on filtre bouillant et l'on refroidit le filtrat vers 15°. On ajoute ensuite goutte à goutte et en agitant le ballon à la main, 11 c. c. d'acide nitrique à 40° ; le dérivé acétylé commence à se déposer après l'addition des XX premières gouttes. La solution, violet foncé, s'éclaircit. Après avoir abandonné le mélange pendant douze heures à la glacière, on filtre, lave à l'eau et on sèche à l'étuve. On obtient ainsi 58 g. d'acide acétyl-amino-1-naphtylarsinique-2 que l'on purifie en le faisant recristalliser dans l'acide acétique à 75 p. 100. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches.

Dosage d'arsenic : calculé, 24,2 ; trouvé, 24,4.

J'ai vérifié de la façon suivante que le dérivé acétylé ainsi obtenu n'avait pas été nitré : 1 g. du dérivé acétylé est introduit dans un tube à essais muni d'un réfrigérant à reflux et additionné de 10 c. c. d'acide sulfurique 10 N. Après avoir laissé pendant vingt-quatre heures le tube immergé dans un bain-marie bouillant, on l'abandonne au refroidissement, puis on dilue son contenu d'un égal volume d'eau. On neutralise ensuite par de la soude (lessive) et l'on extrait à l'éther ; on chasse l'éther et l'on fait recristalliser le résidu dans de l'éther de pétrole. On obtient de belles arabesques blanches fondant à 50°. C'est de l' α -naphtylamine.

Pour obtenir le sel de sodium de l'acide acétyl-amino-1-naphtylarsinique-2, on dissout l'acide dans de la soude 2 N ; le sel de sodium est très soluble dans l'eau, et l'alcool lui-

même ne détermine pas sa cristallisation. Il faut ajouter goutte à goutte, dans la solution, un peu d'acétone ; on obtient alors un précipité blanc amorphe. Les rendements ne sont pas quantitatifs.

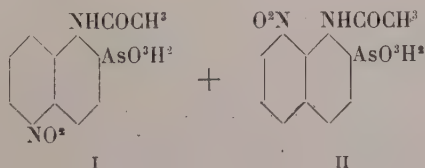
La littérature ne faisant mention d'aucun acide naphtylarsinique diaminé, j'ai nitré l'acide acétyl-amino-1-naphtylarsinique-2, séparé et identifié les deux isomères ainsi obtenus et poursuivi sur chacun d'eux des essais de réduction et de désacétylation.

Dérivés nitrés de l'acide acétyl-amino-1-naphtylarsinique-2.

Pour effectuer la nitration, on verse peu à peu 36 g. de cet acide dans 36 c. c. d'acide sulfurique ordinaire. Quand le tout est dissout, la solution est ajoutée goutte à goutte à un mélange formé de 22,2 c. c. d'acide sulfurique et d'un égal volume d'acide nitrique à 40°, la température étant maintenue aux environs de 13°. Quand toute la substance a été introduite, on abandonne le tout pendant deux heures à la température de 13-20°.

Le produit de la réaction est ensuite versé sur de la glace ; il se forme un précipité mi-huileux mi-cristallisé. On filtre. On lave abondamment les cristaux à l'eau glacée, puis on sèche à l'étuve à 35°. Lorsque la substance est bien sèche, on la pulvérise finement et on l'épuise à l'acétone (en quantité suffisante pour recouvrir la poudre). On filtre rapidement. (L'acétone retient 5 g. [sur 35 g.] de substance, constituée par des résines et un peu de l'isomère 1 qui se dépose si l'on abandonne la solution acétonique dans un cristalliseur.)

On obtient ainsi un mélange de deux isomères que nous avons pu identifier et dont les formules sont les suivantes :



Pour les séparer, on épuise le tout par de l'alcool absolu : dans un ballon de 500 c. c. on introduit le mélange des dérivés nitrés et 75 c. c. d'alcool absolu. On porte le tout cinq minutes à l'ébullition et l'on filtre bouillant. Le produit insoluble est lavé avec quelques centimètres cubes d'alcool absolu (on met de côté cette dernière solution).

a) *Identification et propriétés de l'isomère I.* — Le résidu insoluble est constitué par l'isomère I tout à fait pur (rendement, 49 g.).

La structure de ce composé a été établie en pratiquant une hydrolyse acide qui élimine à la fois le groupement acide arsinique et le reste acétyle : on chauffe 1 g. du produit pendant cinq heures au bain-marie avec 10 c. c. d'acide sulfurique 10 N. Après refroidissement, on dilue par 1 vol. 1/2 d'eau, puis on alcalinise au tournesol par de la lessive de soude. On extrait à l'éther et on chasse l'éther. Le résidu ainsi obtenu cristallise dans le benzène en houppettes de magnifiques aiguilles rouge-orangé qui fondent à 118/119°. Ce produit a été identifié par le fait que, mélangé à un échantillon de nitro-6-amino-1-naphtalène (P. F. = 118/119°) préparé par une autre voie, il fond toujours à 118/119°.

L'isomère I a donc bien la formule ci-dessus.

Il recrystallise dans l'acide acétique à 50 p. 100 en plaquettes hexagonales jaune très pâle. Dans l'alcool absolu, où il est très peu soluble, il cristallise en plaquettes jaune pâle allant du carré à l'hexagone.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 21,1 ; trouvé, 20,9.

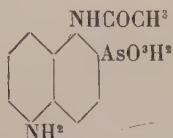
b) *Identification et propriétés de l'isomère II.* — Les 75 c. c. d'alcool, ayant servi à séparer le produit précédent du mélange initial, sont évaporés à sec dans le vide. Le résidu est constitué par une poudre légèrement bronzée. On le traite à chaud par 300 c. c. d'acide acétique à 20 p. 100 en agitant. Lorsque tout est dissout, on ajoute du noir animal et l'on filtre à la température d'ébullition. Par refroidissement, il se forme rapidement des cristaux, superbes bâtonnets à extrémités renflées. On abandonne le tout à lent refroidissement pendant trois à quatre heures, sans amorcer la cristallisation, ni en frottant les parois du récipient, ni en agitant. Le produit que l'on isole par filtration est alors constitué par de l'isomère II

très pur, alors que, dans les eaux-mères, ce composé, qui continue à se déposer, se trouve souillé d'une trace de son isomère.

Pour en déterminer la structure, il a été soumis au même traitement que son isomère (voir p. 50). Le résidu éthéré cristallise dans le benzène en plaquettes polymorphes orangées disposées en rosaces et fondant à 96/97°. Si l'on mélange ces cristaux à ceux de la nitro-8-naphtylamine-1 préparée par une autre méthode et fondant également à 96/97°, le point de fusion reste le même.

Ayant en main l'acide nitro-5-acétyl-amino-1-naphtylarsinique, nous l'avons, d'une part, réduit pour obtenir le dérivé amino-acétylaminé et, d'autre part, désacétylé, pour obtenir le dérivé nitro-aminé qui, par réduction, a donné le dérivé diaminé.

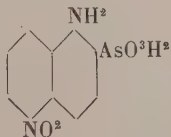
1°



La réduction de l'acide nitro-5-acétyl-amino-1-naphtylarsinique (isomère I) s'opère dans les conditions mentionnées page 44 et l'acide aminé cristallise sous la forme de bâtonnets à extrémités triangulaires tandis que le sel de sodium se présente sous l'aspect de petits amas de fines aiguilles.

Acide et sel de sodium sont fragiles ; ils se colorent rapidement à l'air et doivent être conservés dans le vide.

2°



La désacétylation de l'acide nitro-5-acétyl-amino-1-naphtylarsinique-2 a présenté des difficultés inattendues : aucun des réactifs suivants n'a pu provoquer l'élimination du reste acétyle : acide chlorhydrique 2,5 N à l'ébullition ; ammoniac éthylique trois heures à l'ébullition à reflux ou, en chauffant en tube scellé pendant une nuit à 120°.

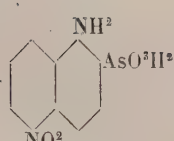
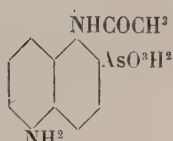
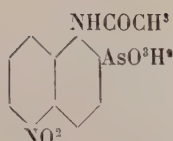
Par contre, un courant d'HCl gazeux dans une solution

méthyllique froide du dérivé acétylé, la potasse 2,5 N au bain-marie, la potasse alcoolique ont coupé le groupement $\text{—AsO}^3\text{H}^2$ sans toucher à la fonction acétylaminée.

Les conditions suivantes nous ont bien donné, avec un rendement quantitatif, l'acide nitro-5-amino-1-naphtylarsinique-2, mais les dosages d'arsenic nous en ont révélé l'état imparfait de pureté :

On chauffe en tube scellé à 138° pendant quatorze heures un mélange de 4,4 g. d'acide acétyl-amino-1-nitro-5-naphtylarsinique-2, de 61 c. c. d'alcool méthyllique et de 88 c. c. d'une solution 5,6 N d'ammoniaque méthyllique. Après refroidissement, on élimine par filtration une légère impureté, on transvase le filtrat dans une capsule de verre et on laisse l'alcool s'évaporer à l'air libre. Le résidu noirâtre est redissous dans l'eau et l'on ajoute lentement à la solution, de l'ammoniaque : les premières gouttes déterminent la formation d'un précipité constitué par le sel ammoniacal de l'acide nitro-5-amino-1-naphtylarsinique-2, se présentant sous l'apparence de navettes rouges. Un excès d'ammoniaque redissout la totalité du précipité en tiédissant au bain-marie. Après refroidissement, la solution est acidifiée très lentement par l'acide chlorhydrique à 10 p. 100 ; l'acide, particulièrement insoluble, se dépose sous forme de petites aiguilles jaunes rassemblées en fines houpettes ; il est fragile et se colore rapidement à l'air.

Caractérisation des
sels de Ca, Mg,
Ba et Sr de :



+ CaCl_2 :

<i>A froid.</i> . . .	Faible précipité jaune vert se déposant en nappes cristallines. Filtrer.	Rien.	Précipité jaune micro-cristallin.
<i>A l'ébullition.</i>	Précipité amorphe.	Léger précipité amorphe disparaissant par refroidissement.	Aucun changement.

+ SO_4Mg :

<i>A froid.</i> . . .	Précipité abondant gélatineux. Filtrer.	Rien.	Précipité jaune micro-cristallin.
<i>A l'ébullition.</i>	Précipité amorphe gélatineux.	Léger précipité amorphe persistant à froid. Après 24 heures, il est micro-cristallin.	Précipité semi-cristallin rayant le verre.

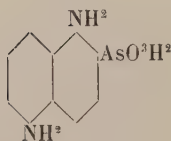
+ BaCl_2 :

<i>A froid.</i> . . .	Léger louche.	Léger précipité micro-cristallin.	Précipité jaune rouge micro-cristallin.
<i>A l'ébullition.</i>	Pas de changement.	Pas de changement.	Le précipité raye le verre.

+ SrCl_2 :

<i>A froid.</i> . . .	Léger louche. Filtrer.	Rien.	Précipité jaune rouge amorphe.
<i>A l'ébullition.</i>	Rien.	Rien.	Pas de changement.

(Pour les conditions expérimentales, voir page 47.)

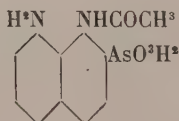


L'acide amino-1-nitro-5-naphtylarsinique-2 obtenu page 51 a été réduit par le sulfate ferreux et la soude dans les conditions habituelles. La neutralisation de la solution sodique présente quelques particularités : l'addition d'acide chlorhydrique doit être très lente ; les premières portions de l'acide diaminé qui se déposent sont constituées par une poudre noire amorphe que l'on doit éliminer par filtration ; la neutralisation est poursuivie lentement et l'addition d'acide chlorhydrique est interrompue avant le virage au bleu du papier Congo. Les beaux bâtonnets à extrémités carrées qui se déposent alors sont filtrés et purifiés par redissolution dans l'acide chlorhydrique à 8 p. 100 tiède, puis précipitation de cette solution par lente addition d'acétate de sodium à 20 p. 100.

L'acide diamino-1-5-naphtylarsinique-2 se présente alors sous forme de fines aiguilles ; il en est de même de son sel de sodium. L'un et l'autre noircissent très rapidement à l'air.

Les essais sur l'animal de produits aussi difficiles à manipuler ne peuvent donner que des résultats incertains ; nous ne les avons donc pas tentés.

Par contre, l'acide amino-5-acétylamino-1-naphtylarsinique-2 ayant pu être expérimenté, nous avons voulu le comparer avec son isomère, l'acide amino-8-acétylamino-1-naphtylarsinique-2.



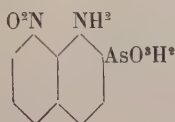
Pour cela, nous avons réduit l'acide nitro-8-acétylamino-1-naphtylarsinique-2 (isomère II) obtenu dans les conditions décrites page 49.

La méthode de réduction par le sulfate ferreux et la soude m'a donné, avec de médiocres rendements, un produit extrêmement coloré. J'ai obtenu, au contraire, cet acide cristallisé

en belles plaquettes blanches, dans les conditions suivantes :

On dissout 3,2 g. d'acide acétylamino-1-nitro-8-naphtylarsinique-2 dans 8 c. c. d'eau additionnée de 4,2 c. c. de soude 2 N. On verse dans cette solution, en une seule fois, une solution préparée extemporanément de 4,6 g. d'hydro-sulfite de sodium dans 10 c. c. d'eau additionnée de V gouttes d'une solution de carbonate de sodium 2 N. La température monte rapidement de 15/20° à 30°, puis redescend très vite tandis que l'acide aminé cristallise dans la solution. Après deux heures d'abandon, on filtre l'acide et, sans le sécher, on le transforme en sel de sodium ; pour cela, on le dissout dans une solution de carbonate de sodium 2 N et, lorsque la réaction est neutre au tournesol, on amorce la cristallisation par addition d'alcool à la solution. Le sel de sodium cristallise en belles aiguilles blanches. Rendements : 0,055 g.

Dosage d'arsenic sur l'acide : calculé, 23,1 ; trouvé, 22,9.

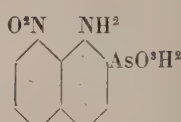
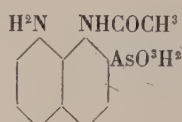
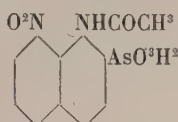


Afin de comparer la résistance à la désacétylation de l'acide nitro-8-acétylamino-1-naphtylarsinique-2 (isomère II) avec celle de l'acide correspondant nitré en position 5 (isomère I), j'ai soumis le premier de ces corps d'une part, à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux en solution dans l'alcool méthylique refroidi ; et, d'autre part, à l'action de l'ammoniaque éthylique 3,2 N en tube scellé pendant quatorze heures à 110° : le reste acétyle demeure fixé. Par contre, l'acide sulfurique 5 N à la température du bain-marie élimine le groupement acide arsinique.

La désacétylation effectuée selon le procédé décrit page 52 pour l'isomère I m'a donné, par évaporation de la solution alcoolique, un résidu cristallisant en houpettes d'aiguilles rougeâtres ; il a été purifié de la manière suivante : on le redissout dans l'ammoniaque diluée sans difficulté ; le sel ammoniacal est plus soluble que celui de son isomère ; on filtre et on neutralise la solution par l'acide chlorhydrique à 10 pour 100 (neutralité exacte au rouge Congo). Une huile

se dépose qui se transforme rapidement en aiguilles jaunes assemblées en houpettes ; on filtre et on lave à l'eau. On obtient ainsi 0,55 g. d'acide nitro-8-amino-1-naphtylarsinique-2 que l'on purifie en le dissolvant dans une très petite quantité d'alcool, en filtrant la solution et en y ajoutant une trace d'eau.

Caractérisation des
sels de Ca, Mg,
Ba et Sr de :



+ CaCl² :

A froid Très léger louche.

Rien.

Précipité jaune micro-cristallin ne rayant pas le verre.

A l'ébullition . Pellicule jaune amorphe disparaissant lentement à froid.

Rien. Après 24 heures, fines aiguilles jaune vert assemblées en houpettes.

Plaquettes polymorphes rayant le verre.

+ SO⁴Mg :

A froid Rien.

Léger précipité micro-cristallin ne rayant pas le verre.

Rien.

A l'ébullition . Rien. Par addition d'alcool, huile tombant au fond du tube.

Le précipité augmente de volume et raye le verre.

Légère pellicule jaune diminuant d'intensité par refroidissement.

+ BaBr² :

A froid Rien.

Louche micro-cristallin.

Lent précipité jaune rouge ; cristaux rayant le verre.

A l'ébullition . Rien.

Le louche augmente de volume. Après 24 heures fines aiguilles jaune vert.

Pas de changement.

+ SrCl² :

A froid Rien.

Rien.

Léger louche.

A l'ébullition . Rien.

Rien, mais après 24 heures aiguilles jaune verdâtre assemblées en houpettes.

Volumineux précipité amorphe.

(Pour les conditions expérimentales voir p. 47.)

Préparation de l'acide amino-6-naphtylarsinique-2 et de ses dérivés.

I.



Le nitro-6-amino-2-naphtalène est obtenu par la méthode de Saunders et Hamilton [11] : acétylation et nitration de la β -naphtylamine ; désacétylation et séparation des 3 isomères : 1-2-, 6-2- et 8-2-nitroaminonaphtalènes obtenus

La réaction de Bart appliquée au nitro-6-amino-2-naphtalène dans les conditions décrites page 46 ne donne l'acide nitro-6-naphtylarsinique-2 qu'avec de mauvais rendements. Ceux-ci peuvent être élevés jusqu'à 35 à 40 p. 100 en apportant à la méthode les modifications suivantes :

On émulsionne 20 g. de nitro-6-amino-2-naphtalène (PM 189) dans un mélange de 80 c. c. d'eau et 36 c. c. d'acide chlorhydrique ordinaire et l'on refroidit à moins 3° ; on diazote en ajoutant, à cette température, en trois quarts d'heure environ, 24 c. c. d'une solution de nitrite de sodium 5 N diluée avec 20 c. c. d'eau : on agite mécaniquement durant toute l'addition du nitrite et pendant l'heure suivante. On laisse ensuite la température remonter aux environs de +3° ; à ce moment, la dissolution du sel de diazonium est complète. D'autre part, on a préparé, dans une capsule, une solution de 43 g. d'arsénite de sodium dans 450 c. c. d'eau à laquelle on a ajouté 2 g. de sulfate de cuivre dissous dans 50 c. c. d'eau. La température du mélange doit être maintenue à 90° pendant tout le temps de l'addition de la solution du sel de diazonium que l'on fait arriver goutte à goutte par un entonnoir plongeant au fond de la capsule. On agite mécaniquement pendant toute la durée de l'opération. Vers le milieu de l'addition du sel de diazonium, on commence à ajouter, par petites portions, 25 c. c. de lessive de soude de manière à maintenir la réaction alcaline au tournesol. On agite encore pendant une demi-heure en laissant sur le bain-marie bouillant, puis on filtre le mélange maintenu très chaud

et additionné de noir végétal. Le filtrat est neutralisé au rouge Congo par addition d'acide chlorhydrique ; l'acide nitro-6-naphtylarsinique-2 cristallise sous forme de houpettes d'aiguilles blanches.

La réduction, par la méthode générale, donne avec un rendement de 81 p. 100 l'acide amino-6-naphtylarsinique-2 qui cristallise en belles aiguilles.

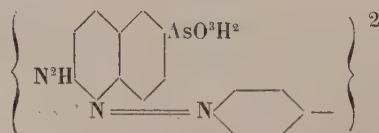
Le sel de sodium se présente sous la forme de navettes hexagonales.

II. *Dérivé acétylé.* — L'acide acétylamino-6-naphtylarsinique-2, obtenu par la méthode générale, cristallise en plaquettes polymorphes blanches et son sel de sodium en aiguilles blanches à extrémités triangulaires.

III. *Urée.* — L'urée de l'acide amino-6-naphtylarsinique-2, comme le sel de sodium correspondant, cristallise sous forme de fines aiguilles.

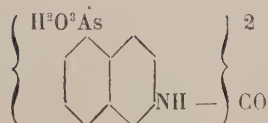
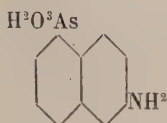
Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 26,9 ; trouvé, 27.

IV. *Colorant type rouge Congo arsenical.*



La copulation de l'acide amino-6-naphtylarsinique-2 avec le sel de diazonium de la benzidine s'opère suivant les conditions données dans la méthode générale (p. 46). Le sel de sodium étant assez soluble dans l'eau, son isolement par filtration ne donne que 50 p. 100 du rendement théorique ; les eaux-mères sont alors acidifiées par HCl jusqu'à virage du papier Congo et l'on récupère ainsi 50 p. 100 du produit de copulation sous forme d'acide arsenical.

Caractérisation des
sels de Ca, Mg,
Ba et Sr de :



+ CaCl^2 :

<i>A froid</i>	Précipité immédiat cristallisé, disposé en palmes.	Précipité immédiat fines plaquettes polymorphes blanches.	Précipité immédiat blanc amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Pas de changement.	Pas de changement.	Pas de changement.

+ $\text{SO}^4 \text{Mg}$:

<i>A froid</i>	Précipité cristallin ; fuseaux en houppettes.	Précipité immédiat fuseaux blancs.	Précipité immédiat micro-cristallin blanc.
<i>A l'ébullition</i> .	Pas de changement.	Pas de changement.	Pas de changement.

+ BaCl^2 :

<i>A froid</i>	Précipité rapide fines aiguilles à extrémités triangulaires.	Précipité immédiat cristaux fuselés disposés en étoiles.	Précipité immédiat micro-cristallin blanc.
<i>A l'ébullition</i> .	Pas de changement.	Pas de changement.	Pas de changement.

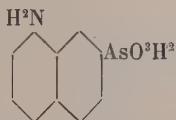
+ SrCl^2 :

<i>A froid</i>	Précipité cristallin aiguilles en houppettes.	Précipité immédiat cristallisé en fines aiguilles blanches.	Précipité blanc immédiat, micro-cristallin.
<i>A l'ébullition</i> .	Pas de changement.	Pas de changement.	Pas de changement mais par refroidissement, léger précipité rayant le verre. Bâtonnets à extrémités triangulaires.

(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47).

Préparation de l'acide amino-8-naphtylarsinique-2 et de ses dérivés.

1.



Pour préparer l'acide nitro-8-naphtylarsinique-2, on utilise, sans modification de la méthode générale, la réaction de Bart appliquée au nitro-8-amino-2-naphtalène obtenu par la méthode de Saunders et Hamilton (voir p. 44).

La réduction de l'acide nitro-8-naphtylarsinique-2, au

moyen du sulfate ferreux et de la soude, donne l'acide amino-8-naphtylarsinique-2 avec un rendement de 93 p. 100 (les rendements donnés par Saunders, par la méthode à l'oxyde de fer fraîchement préparé ne sont que de 68 p. 100).

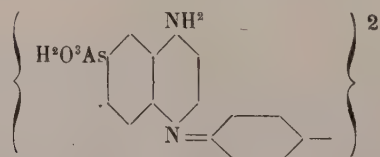
L'acide amino-8-naphtylarsinique-2 est extrêmement peu soluble dans l'eau ; il cristallise en plaques losangiques. Son sel de sodium, assez soluble dans l'eau et l'alcool, s'obtient de la manière suivante : on dissout l'acide dans de la soude 2 N ; lorsque la solution est neutre au tournesol, on y ajoute 2 volumes d'alcool ; on élimine par filtration un léger précipité floconneux et l'on ajoute encore 1 volume d'alcool, puis quelques centimètres d'éther. Le sel de sodium cristallise en belles aiguilles incolores.

II. *Dérivé acétylé.* — L'acétylation s'opère à la manière habituelle. L'acide acétylamino-8-naphtylarsinique-2 cristallise, comme son sel de sodium, en belles aiguilles blanches.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 22,6 ; trouvé, 22,3.

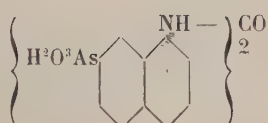
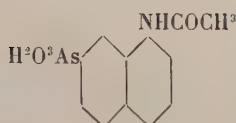
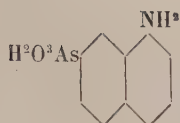
III. *Urée.* — L'urée de l'acide amino-8-naphtylarsinique-2 est très insoluble dans l'eau et précipite dès l'addition des premières gouttes de la solution toluénique de phosgène. Le volumineux précipité, lavé à l'eau, ne se dissout que lentement dans la soude normale tiède. Par refroidissement, le sel de sodium cristallise en plaquettes qui se transforment en aiguilles par lente addition d'alcool.

IV. *Colorant type rouge Congo arsenical.*



La copulation de l'acide amino-8-naphtylarsinique-1, avec le sel de diazonium de la benzidine opérée dans les conditions générales, ne présente aucune particularité. Le sel de sodium, très soluble, ne se dépose pas à la fin de la réaction ; on filtre

Caractérisation des
sels de Ca, Mg,
Ba et Sr, de :



+ CaCl² :

<i>A froid</i>	Léger louche gélatineux. Filtrer.	Rien.	La solution est gélatineuse puis apparaît un précipité semi-cristallin.
<i>A l'ébullition</i> .	Précipité micro-cristallin, persistant à froid.	Léger trouble disparaissant à froid.	Pas de changement.

+ SO⁴Mg :

<i>A froid</i>	Rien.	Rien.	Précipité immédiat gélatineux.
<i>A l'ébullition</i> .	La solution se trouble et redevient limpide à froid.	Très léger trouble disparaissant à froid.	Précipité en partie cristallisé; raye le verre : petites aiguilles assemblées en oursins.

+ BaCl² :

<i>A froid</i>	Léger précipité semi-cristallin.	Précipité gélatineux, puis semi-cristallin.	Précipité immédiat, gélatineux, amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Pas de changement.	Pas de changement.	Le précipité devient micro-cristallin; raye le verre.

+ SrCl² :

<i>A froid</i>	Rien.	Rien.	Précipité immédiat gélatineux devenant par la suite micro-cristallin : petites boules réfringentes.
<i>A l'ébullition</i> .	Rien.	Léger louche disparaissant à froid.	Pas de changement.

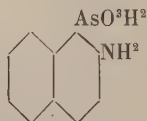
(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47.)

et neutralise le filtrat par HCl jusqu'à réaction acide au rouge Congo. L'acide se dépose immédiatement; on l'isole par filtration (le filtrat est complètement décoloré) et l'on obtient ainsi 4,5 g. d'azoïque en partant de 3,3 g. d'acide amino-8-naphthylarsinique-2.

Le sel de sodium s'obtient en dissolvant 2 g. d'acide dans une solution bouillante de carbonate de sodium. On filtre la solution pendant qu'elle est très chaude. Le sel de sodium se dépose, après refroidissement et addition d'un égal volume d'alcool, sous forme de particules rouges assez solubles dans l'eau (rendement : 2 gr.).

Préparation de l'acide amino-2-naphtylarsinique-1 et de son dérivé acétylé.

I.

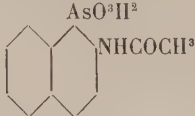


La réaction de Bart est appliquée au nitro-2-amino-1-naphtalène que nous avons préparé par les deux méthodes suivantes :

1° L'acétylation et la nitration de l' α -naphtylamine s'opèrent avec de très bons rendements selon Saunders et Hamilton [11], en fournissant 118 g. d'un mélange des deux isomères nitro-2-amino-1-naphtalène et nitro-4-amino-1-naphtalène. Mais, en appliquant la méthode de Saunders et Hamilton à la désacétylation et à la séparation des deux isomères au moyen d'un courant d'HCl dans la solution alcoolique des acétylamino-nitronaphtalènes, j'ai obtenu l'isomère 1-2 fondant quelques degrés au-dessous de son point de fusion qui est de 143° ; cet isomère semble rester toujours souillé de l'isomère 1-4. Si, au contraire, suivant Lellmann (*Ber.*, 1887, 20, 891), on traite le mélange des deux isomères (118 g.) par 412 c. c. de potasse alcoolique 1,3 N, que l'on porte la solution à l'ébullition pendant quelques minutes, d'une part, on obtient par refroidissement, 54 g. de belles aiguilles jaunes du nitro-4-amino-1-naphtalène fondant à 191° , et, d'autre part, en traitant la solution alcoolique par 3 volumes d'eau glacée, on isole 53 g. d'acétylamino-1-nitro-2-naphtalène que l'on désacétyle alors par la méthode de Saunders. Le produit brut fond à 125° . Une première recristallisation dans l'alcool éthylique élève le point de fusion à 138° et, une seconde, à 143° . Le rendement est de 38 g. (la méthode de Saunders donne 40 g. d'amino-1-nitro-4-naphtalène et 20 g. d'amino-1-nitro-2-naphtalène).

2° La dinitration de la tétraline (Schroeter, *Ann.*, 1922, 426, 43) donne un mélange des dérivés dinitrés 1-3 et 1-2 que l'on sépare par cristallisation dans l'acide sulfu-

rique. L'isomère 1-2 s'obtient aisément à l'état de pureté parfaite. Il est transformé en dinitro-1-2-naphtalène par action du brome (méthode de Veseley-Dvorak, *Bull. Soc. Ch.* [4], 1923, 33, 326). Enfin, le groupement NO^2 en position 1 est remplacé par un groupement aminé par action de l'alcool saturé de NH^3 sec. Le nitro-2-amino-1-naphtalène ainsi obtenu ne fond qu'à 141° , même après recristallisations dans l'alcool.

Caractérisation des sels de Ca, Mg, Ba et Sr, de :			
+ CaCl^2 :			
<i>A froid</i>	Précipité immédiat; plaquettes hexagonales.	Précipité lent à se former; petites aiguilles rayant le verre.	
<i>A l'ébullition</i> : . . .	Pas de changement.	Pas de changement.	
+ SO^2Mg :			
<i>A froid</i>	Précipité rapide. Bâtonnets.	Précipité lent à se former; longues et fines aiguilles.	
<i>A l'ébullition</i>	Pas de changement.	Pas de changement.	
+ BaCl^2 :			
<i>A froid</i>	Rapidement précipité rayant le verre.	Léger précipité micro-cristallin ne rayant pas le verre.	
<i>A l'ébullition</i>	Pas de changement.	Pas de changement.	
+ SrCl^2 :			
<i>A froid</i>	Rien pendant 4 heures puis léger précipité semi-cristallin, fines plaquettes.	Rien.	
<i>A l'ébullition</i>	Pas de changement.	Pas de changement.	

(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47.)

La réaction de Bart, appliquée à 38 g. d'amino-1-nitro-2-naphtalène, donne 40 g. d'acide nitro-2-naphtylarsinique-1 cristallisé en belles aiguilles jaune pâle. La réduction par le sulfate ferreux et la soude fournit, avec un rendement de 88 p. 100, le dérivé amino-2-naphtylarsinique-1 cristallisant en aiguilles ramifiées blanc rosé.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 28 ; trouvé, 27,8.

Le sel de sodium cristallise en plaquettes blanches.

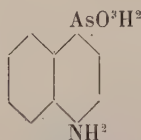
II. *Dérivé acétylé.* — Le dérivé acétylé se présente sous forme de houpettes formées de fines aiguilles.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 24,2 ; trouvé, 24,5.

Son sel de sodium (fines aiguilles assemblées en légers flocons) est très soluble dans l'eau.

Préparation de l'acide amino-4-naphtylarsinique-1 et de ses dérivés.

I.



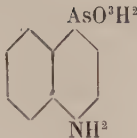
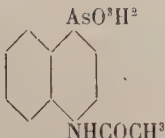
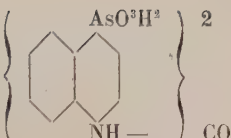
J'ai appliqué la réaction de Bart au nitro-4-amino-1-naphtalène dont la préparation a été donnée page 62 (acétylation et nitration de l' α -naphtylamine, puis désacétylation et séparation des isomères 2-1 et 4-1.

La réduction de 51 g. d'acide nitro-4-naphtylarsinique-1 par le sulfate ferreux et la soude fournit 43 g. d'acide amino-4-naphtylarsinique-1 (théorie 48 g.) cristallisant en fougères arborescentes. Le sel de sodium se présente sous la forme de bâtonnets à extrémités carrées.

II. *Dérivé acétylé.* — Le dérivé acétylé recrystallise dans l'acide acétique à 20 p. 100 en aiguilles blanches et le sel de sodium, très peu soluble dans l'eau, cristallise en plaquettes fuselées.

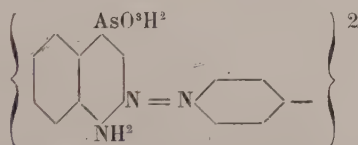
III. *Urée.* — L'urée de l'acide amino-4-naphtylarsinique-1, insoluble dans l'eau, cristallise difficilement.

Le sel de sodium se présente sous forme de bâtonnets lorsqu'on additionne très lentement sa solution aqueuse de 3 volumes d'alcool.

Caractérisation des sels de Ca, Mg, Ba et Sr, de :			
+ CaCl ² :			
<i>A froid</i>	Trouble léger.	Beau et abondant précipité; plaquettes hexagonales.	Précipité amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Précipité rayant le verre; petites boules cristallines.	Pas de changement.	Pas de changement.
+ SO ³ Mg :			
<i>A froid</i>	Rien.	Rien.	Précipité semi-cristallin.
<i>A l'ébullition</i> .	Rien mais par refroidissement prise en masse de beaux bâtonnets.	Léger précipité; fines plaquettes hexagonales.	Pas de changement.
+ BaCl ² :			
<i>A froid</i>	Trouble amorphe.	Cristaux fuselés assemblés en rosaces.	Précipité amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Rien mais par refroidissement plaquettes hexagonales.	Pas de changement.	Pas de changement.
+ SrCl ² :			
<i>A froid</i>	Superbe précipité blanc. Cristaux parallélopédiques.	Formation lente de cristaux triangulaires.	Précipité, micro-cristallin.
<i>A l'ébullition</i> .	Pas de changement.	Pas de changement.	Pas de changement.

(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47.)

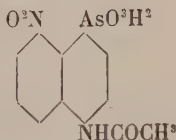
IV. Colorant type rouge Congo arsenical.



Enfin, la copulation du sel de diazonium de la benzidine avec l'acide amino-4-naphtylarsinique-1, dans les conditions habituelles, donne le sel de sodium qui précipite sous forme amorphe ; on le purifie en le dissolvant à l'ébullition dans l'alcool méthylique, en éliminant par filtration une légère impureté et en concentrant la solution alcoolique au tiers de

son volume ; ou bien, en ajoutant de l'alcool éthylique à sa solution aqueuse.

V. *Dérivé nitré.*



La nitration de l'acide acétylamino-4-naphtylarsinique-1 dans les conditions où je me suis placé, m'a donné presque exclusivement l'isomère nitré en position 8 et une trace d'un autre isomère en trop faible quantité pour être isolé facilement. Voici ces conditions :

Dans une fiole Fourneau de 100 c. c. on introduit 20 c. c. d'acide sulfurique ordinaire, puis, par petites portions, 15 g. d'acide acétylamino-4-naphtylarsinique-1. La dissolution est longue à obtenir, le produit s'agglomérant en une pâte épaisse difficile à dissocier. Lorsque tout est dissous, on verse un mélange refroidi à 5° de 9,2 c. c. d'acide sulfurique ordinaire et de 9,2 c. c. d'acide nitrique à 40° dans la solution sulfurique de l'arsenical maintenue aux environs de 25°. On abandonne la solution pendant deux heures, puis on la verse lentement sur de la glace pilée. Il se forme immédiatement un précipité amorphe qu'on isole par filtration et lave à l'eau glacée. Sec, il pèse 12,5 g. Il est purifié par cristallisation dans l'alcool méthylique et se présente sous forme d'aiguilles jaunes. Il pèse alors 8 g.

J'ai identifié le produit de la nitration de l'acide acétylamino-4-naphtylarsinique-1 par sa transformation en nitro-8-amino-4-naphtalène [c'est-à-dire l'acide 1-amino-8-nitro-4-naphtalène] en provoquant, en une seule opération, le départ du groupement $-AsO_3H_2$ et du reste acétyle. Pour cela, on introduit dans un tube à essais 1 g. du produit à identifier, bien desséché, puis, 10 c. c. d'acide sulfurique 10 N. On plonge le tube dans un bain-marie bouillant et on l'abandonne ainsi pendant quatre à cinq heures. On laisse refroidir, puis on dilue le contenu du tube par 1 vol. 1/2 d'eau. La solution est alors alcalinisée au tournesol par de la lessive de soude,

puis on extrait à l'éther ; l'éther est chassé et le résidu est dissous dans le benzène à l'ébullition. Par refroidissement de la solution benzénique, on obtient de belles plaquettes rouge orangé fondant à 118-119°.

Un échantillon de ces plaquettes, broyé avec un échantillon d'amino-4-nitro-3-naphtalène, préparé par une autre méthode (P.F. 118°), fond encore à 118-119° [voir p. 50]. La formule de l'acide acétylamino-nitro-naphtylarsinique obtenu ci-dessus est donc bien celle qui lui a été attribuée page 63.

L'alcool méthylique ayant servi à la purification de ce composé est, après filtration, évaporé à sec ; le résidu est redissous dans une solution de carbonate de sodium 2 N, puis on neutralise cette solution par de l'acide chlorhydrique (neutralité au tournesol) ; on ajoute du noir végétal et l'on filtre ; les eaux-mères, acidifiées au rouge Congo par HCl, laissent déposer une petite quantité de fines aiguilles dont l'identification n'a pas été poursuivie.

Essais thérapeutiques.

Toxicité. — Si nous examinons l'influence de l'introduction d'une ou de deux fonctions aminées dans la molécule d'un acide naphtylarsinique et celle des substitutions opérées sur cette fonction aminée, nous constatons, comme nous l'avons vu dans la série des acides phénylarsiniques, que la toxicité peut décroître dans des proportions considérables.

Tandis que la série des dérivés de l'acide α -naphtylarsinique n'offre à ce point de vue rien de particulier, les résultats obtenus dans la série de l'acide β -naphtylarsinique sont concluants :

La DMT de l'acide β -naphtylarsinique est de 0,00005.

La DMT de l'acide aminé en position 1 est de 0,00020 (quatre fois moins).

La DMT de l'acide aminé en position 6 est de 0,00020 (quatre fois moins).

La DMT de l'acide aminé en position 8 est de 0,00030 (dix fois moins).

L'acétylation de ces trois fonctions abaisse encore ces chiffres :

La DMT de l'acide acétylaminé en position 1 est de 0,002 (dix fois moins toxique que l'aminé).

TABLEAU VI. — Toxicité et activité sur les *Tr. brucei* et *Congolense* (souris) des dérivés naphthaléniques de l'arsenic.

	DMT	ACTION	
		sur <i>Tr. brucei</i>	sur <i>Tr. congolense</i>
Acide naphtylarsinique-2	0,00003	0	0
Acide amino-1 naphtylarsinique-2	0,00020	0	0
Son dérivé acétylé	0,002	0	0
Son dérivé de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine.	0,020	0	0
Acide acétylamino-1-amino-5-naphtylarsinique-2.	0,008	0	0
Acide acétylamino-1-amino-8-naphtylarsinique-2.	0,010	0	0
Acide amino-6-naphtylarsinique-2	0,00020	0	0
Son dérivé acétylé	0,001	Trace d'action.	0
Son urée.	0,001	0	0
Son dérivé de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine.	0,0030	0	Trace d'action.
Acide amino-8-naphtylarsinique-2. . . .	0,00030	0	0
Son dérivé acétylé	0,001	0	0
Son urée.	0,001	0	Trace d'action.
Son dérivé de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine.	0,010	0	Légère action.
Acide amino-4-naphtylarsinique-1	0,001	0	0
Son dérivé acétylé	0,0023	0	0
Son urée.	0,001	0	Légère action.
Son dérivé de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine.	0,003	0	0,003 guérisons IS = 4 (v. p. 70).
Acide amino-2-naphtylarsinique 1	0,0003	Trace d'action.	Légère action.
Son dérivé acétylé	0,0003	0	0

La DMT de l'acide acétylaminé en position 6 est de 0,001 (vingt fois moins toxique que l'aminé).

La DMT de l'acide acétylaminé en position 8 est de 0,002 (quatre fois moins toxique que l'aminé).

Enfin, l'introduction d'une seconde fonction aminée dans

la molécule de l'acide acétylamino-4-naphtylarsinique-2 diminue encore la toxicité de ce dernier :

Fonction aminée introduite en position 3..... 0,008
(quatre fois moins toxique).

Fonction aminée introduite en position 8..... 0,010
(cinq fois moins toxique).

En définitive, tandis que l'acide β -naphtylarsinique n'est supporté par la souris qu'à la dose de 0,00005 g., l'acide acétylamino-4-amino-8-naphtylarsinique est encore supporté à une dose deux cents fois plus forte : 0,010 g.

Action. — Nous ne constatons, par contre, aucune modification de l'activité trypanocide qui reste à peu près nulle dans tous les cas. A quelles causes physico-chimiques attribuer cette neutralisation de l'élément arsenic ? On aurait pu supposer que la possibilité d'élever de deux cents fois la dose supportée par la souris, aurait permis de voir réapparaître une faible activité. Il n'en est rien.

De tous les acides arsenicaux naphthaléniques, seul l'acide provenant de la copulation de l'acide amino-4-naphtylarsinique-1 avec le sel de diazonium de la benzidine, a permis d'obtenir la guérison de souris inoculées de *Trypanosomæ congolense*.

Ce résultat nous permet de conclure que, dans la série des matières colorantes étudiées par Nicolle et Mesnil [12], les groupements acides sulfoniques ne sont pas indispensables puisqu'ils peuvent être remplacés par des restes acides arsiniques.

Afin de mettre alors en lumière le rôle joué dans ces colorants par le noyau naphthalénique lui-même, nous avons préparé de nouveaux dérivés résultant de la copulation du sel de diazonium de la benzidine avec d'autres dérivés arsenicaux, en particulier ceux de la série du diphényle et ceux de la série des acides diarsenicaux benzéniques.

Nous les verrons en détail à la suite de l'étude des acides phényldiarsiniques qui fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE IV

ACIDES PHÉNYL-DIARSINIQUES

Tandis que tous les acides mono-arsiniques, actifs ou non sur l'infection à *Tr. brucei* de la souris, sont dénués d'activité sur l'infection de ce même animal à *Tr. congolense*, on assiste, avec les acides diarsiniques à deux ordres de phénomènes assez remarquables.

1° L'introduction, dans une molécule, d'une deuxième fonction acide arsinique diminue la toxicité de cette molécule dans des proportions quelquefois tout aussi considérables que lorsqu'il s'agit de l'introduction d'une fonction aminée ou de la substitution d'un hydrogène de cette fonction aminée par un reste acétyle.

2° Les acides diarsénicaux sont, en général, plus actifs sur le *Tr. congolense* que sur le *Tr. brucei* [10, 13].

Cette activité est cependant assez peu nette pour qu'il soit parfois nécessaire de se placer dans des conditions expérimentales particulièrement favorables ; par exemple, on peut traiter l'animal en expérience immédiatement après son infection. L'indice chimiothérapeutique est alors modifié et devient un « indice simultané »

$$\text{« IS »} = \frac{\text{DMT}}{\text{DAS}} \quad \text{DAS} = \text{dose abortive stérilisante.}$$

Quelques-uns des résultats thérapeutiques donnés par les acides phényldiarsiniques ont été mentionnés dans la thèse de M. Sevaux [10]. Je vais les discuter ici après avoir donné

la préparation détaillée des termes que j'ai obtenus et qui ne sont pas mentionnés dans la littérature.

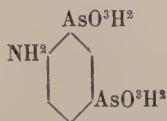
Synthèse et description de quelques acides phényl-diarsiniques.

J'ai préparé les trois acides phényldiarsiniques 1-2, 1-3, 1-4, en appliquant la réaction de Bart aux trois acides aminophénylarsiniques dans des conditions décrites par différents auteurs (voir p. 103).

Voici quelques-uns de leurs dérivés, non encore décrits.

I. — Acides phényldiarsiniques monosubstitués.

1°



L'acide *m*-aminophénylarsinique est transformé en son dérivé oxalylé qui se nitre en para par rapport à la fonction oxalylaminée. La coupure du groupe oxalyle donne l'acide amino-3-nitro-6-phénylarsinique [2] sur lequel j'ai appliqué la réaction de Bart dans les conditions suivantes :

L'acide amino-3-nitro-6-phénylarsinique ne se dissolvant pas dans l'eau et l'acide chlorhydrique 7,6 N, il est dissous dans une solution de carbonate de sodium 2 N à raison de 40 g. d'acide dans 35 c. c. de carbonate. On ajoute à cette solution 8 c. c. de nitrite de sodium et le tout est versé dans 22,12 c. c. d'HCl 7,6 N maintenu aux environs de 40°. Le sel de diazonium reste dissous. Il est versé dans une solution maintenue à 20° de 15 g. d'arsénite de sodium dans 38 c. c. d'eau dans laquelle on a émulsionné 2 g. de noir animal. Lorsque la décomposition est terminée, on filtre et neutralise le filtrat par HCl jusqu'à légère acidité au rouge Congo. On isole, par filtration, une légère impureté, et l'on évapore le filtrat dans le vide. Le résidu est dissous dans une solution tiède de carbonate de sodium N et l'on neutralise la solution par HCl. La solution chlorhydrique est décolorée par filtra-

tion en présence de noir végétal et abandonnée au refroidissement ; l'acide cristallise lentement en superbes cristaux de formes géométriques variées.

L'acide nitro-6-phényldiarsinique-1-3 est réduit à la manière habituelle par le sulfate ferreux et la soude. L'acide aminé cristallise soit en fines aiguilles, soit sous forme d'hexagones.

Le sel de sodium s'obtient en dissolvant l'acide dans une solution de carbonate de sodium 2 N et en ajoutant lentement à la solution, soit de l'alcool éthylique, soit de l'alcool méthylique. Dans le premier cas, le sel de sodium cristallise sous forme de bâtonnets parallélipédiques ; dans le second, sous forme d'hexagones allongés.



J'indique, ici, à titre d'exemple, les rendements successifs obtenus dans la série complète des opérations conduisant à l'acide amino-4-diphénylarsinique-1-2.

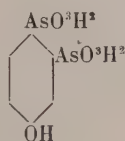
La diazotation de 84 g. d'*o*-nitraniline donne 129 g. d'acide *o*-nitrophénylarsinique (rendements 86 p. 100) qui, réduit, fournit 79 g. d'acide *o*-aminophénylarsinique (rendements 70 p. 100 [2]).

Le traitement des 79 g. précédents ($\text{PM}=217$) par l'anhydride acétique dilué à l'ébullition, donne 76,5 g. du dérivé acétylé ($\text{PM}=259$) [rendements 81,2 p. 100] que l'on nitre en le dissolvant dans 127 c. c. d'acide sulfurique ordinaire et en versant goutte à goutte cette solution dans un mélange, maintenu à 15°, de 58 c. c. d'acide sulfurique ordinaire et de 58 c. c. d'acide nitrique à 40°. Après avoir été abandonnée pendant deux heures, cette solution est versée sur très peu de glace ; on neutralise par addition d'ammoniaque en maintenant la température au-dessous de 20°. On cesse d'ajouter l'ammoniaque avant le virage du papier Congo. L'acide acétylamino-1-nitro-4-phénylarsinique-2 cristallise en navettes assemblées en houpettes. La totalité du produit précédent,

sans être séché, est placée dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et contenant 170 c. c. d'acide chlorhydrique 2,5 N. La dissolution est complète à froid ; par un court chauffage à feu nu, on amorce l'ébullition qui se continue d'elle-même tandis que le contenu du ballon se prend en une masse cristalline. On laisse refroidir, puis on essore et lave à l'eau glacée. On obtient ainsi 60,5 g. (rendements 76,5 p. 100 pour les deux opérations) de l'acide amino-1-nitro-4-phénylarsinique-2, plaquettes jaune pâle. Enfin, la réaction de Bart, appliquée à l'acide précédent (PM = 262) dans les conditions habituelles, fournit 83 g. d'acide nitro-4-phényldiarsinique-1-2 (rendements 97 p. 100), belles navettes disposées en rosaces. Réduit par le sulfate ferreux et la soude, l'acide nitré (PM = 371) donne 49 g. (65 p. 100) d'acide amino-4-phényldiarsinique-1-2.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 43,9 ; trouvé, 43,7 et 44.

Le sel de sodium cristallise sous deux formes cristallines : tout d'abord en prismes à taille de diamant qui se transforment rapidement en aiguilles, forme stable.

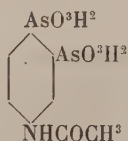


On transforme la fonction aminée de l'acide précédent en fonction hydroxylée par diazotation suivie de décomposition du sel de diazonium par l'acide sulfurique (réaction de Sandmeyer) [14]. 49 g. d'acide amino-4-phényldiarsinique-1-2 (PM = 341) sont mis en suspension dans 230 c. c. d'acide sulfurique à 10 p. 100 (en volume) et 140 c. c. d'eau. On refroidit à -10° et, tout en maintenant cette température, on ajoute 35,5 c. c. de nitrite de sodium 5 N. On laisse ensuite la température remonter lentement jusqu'à 10° ; la dissolution est alors complète. On verse cette solution par petites portions dans un mélange de 140 c. c. d'acide sulfurique à 10 p. 100 (en volume) et de 100 c. c. d'eau, contenu dans une grande fiole Fourneau et maintenu constamment à l'ébul-

lition. Le dégagement gazeux est intense. On laisse sur le feu pendant les dix minutes qui suivent la fin de l'addition en ajoutant de temps en temps un peu d'eau pour compenser l'évaporation. On ajoute du noir végétal et l'on filtre le tout bien bouillant sur un Buchner très chaud. L'acide hydroxydiarsinique cristallise immédiatement dans le filtrat en navettes assemblées en houpettes. Le rendement est de 30 g. (61,2 p. 100).

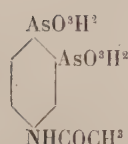
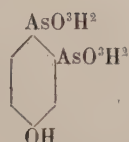
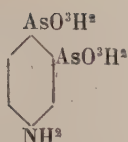
Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 43,8 ; trouvé, 43,8.

Le sel de sodium cristallise sous forme d'aiguilles ; il se colore à l'air.



Le dérivé acétylé de l'acide amino-4-phényldiarsinique-1-2 s'obtient de la manière suivante : on ajoute 5 g. du sel de sodium de l'acide amino-4-phényldiarsinique-1-2 (PM=385) à 30 c. c. d'acide acétique bouillant contenu dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. On abandonne le mélange sur le bain-marie bouillant jusqu'à ce que l'émulsion soit parfaite (l'huile formée tout d'abord a disparu). On ajoute alors 10 c. c. d'anhydride acétique et l'on maintient l'ébullition pendant cinq minutes en agitant énergiquement. On laisse refroidir, puis on isole par filtration, en opérant rapidement, car le sel de sodium de l'acide acétylamino-4-phényldiarsinique-1-2 est hygroscopique. Il est immédiatement redissous dans 15 c. c. d'eau ; on neutralise par de l'acide chlorhydrique jusqu'à virage au bleu du papier Congo ; on essore et lave à l'eau.

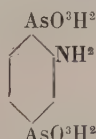
Caractérisation des
sels de Ca, Mg,
Ba et Sr, de :



+ CaCl^2 :			
<i>A froid</i> . . .	Léger précipité; filtrer.	Léger louche, filtrer.	Précipité abondant amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Précipité abondant amorphe.	Agglomération des navettes.	Pas de changement.
+ SO^4Mg :			
<i>A froid</i> . . .	Trouble.	Rien.	Très léger précipité amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Précipité amorphe.	Louche se redissolvant à froid.	Le précipité augmente de volume.
+ BaCl^2 :			
<i>A froid</i> :	Rien.	Précipité amorphe; filtrer.	Précipité immédiat, abondant, amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Précipité amorphe.	Précipité cristallisé; cubes.	Le précipité reste amorphe mais tombe en poudre au fond du tube.
+ SrCl^2 :			
<i>A froid</i> . . .	Trouble.	Louche puis précipité cristallin.	Précipité amorphe.
<i>A l'ébullition</i> .	Précipité se redissolvant à froid.	Le précipité augmente de volume.	Le précipité se granule.

(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47.)

3°



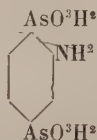
J'énoncerai seulement la suite des opérations dont les premières ont déjà été publiées [2] : oxalylation de l'acide *p*-aminophénylarsinique. Nitration (en ortho par rapport à la fonction oxalylée). Réduction. La réaction de Bart, appliquée à l'acide amino-4-nitro-3-phénylarsinique, dans les conditions habituelles, donne l'acide nitro-3-phényldiarsinique-4-4 avec un rendement de 90 p. 100 ; il se présente sous la forme de cristaux effilés aux deux extrémités.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 40,4 ; trouvé, 40,3.

La réduction par le sulfate ferreux et la soude donne, avec un rendement de 65 p. 100, l'acide amino-3-phényldiarsinique-1-4 cristallisant en plaquettes hexagonales.

Enfin, au moyen de la réaction de Sandmeyer, on obtient l'acide hydroxy-3-phényldiarsinique-1-4 extrêmement polymorphe. Il se présente sous la forme de plaquettes épaisses disposées en croix ou en rosaces si le refroidissement est lent ou bien sous forme de fines aiguilles si le refroidissement est rapide.

Caractérisation des sels de
Ca, Mg, Ba et Sr, de :



+ CaCl_2 :

A froid Rien.
A l'ébullition Très fines aiguilles assemblées en étoiles.

+ SO_4Mg :

A froid Rien.
A l'ébullition Louche puis précipité rayant le verre se redissolvant en partie à froid.

+ BaCl_2 :

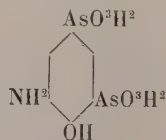
A froid Très lent précipité, petites aiguilles assemblées en houpettes.
A l'ébullition Pas de changement.

+ SrCl_2 :

A froid Rien.
En tiédissant Précipité rayant le verre; navettes isolées ou en rosaces.

(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47).

II. — Acide phényldiarsinique disubstitué.



L'acide acétylamino-3-hydroxy-4-phénylarsinique (Stovarsol) [2] est nitré, puis désacétylé. La réaction de Bart, appliquée à l'acide amino-3-hydroxy-4-nitro-5-phénylarsinique ainsi obtenu, donne l'acide diarsinique que l'on réduit par électrolyse de la manière suivante :

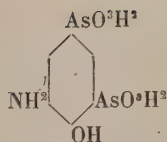
Dans un bac en verre contenant une solution de soude à

l'alcool dans laquelle plonge une toile de cuivre de $1/2$ décimètre carré formant catode, on place un vase poreux rempli d'une solution saturée de carbonate de sodium dans laquelle une lame de plomb de $1/2$ décimètre carré forme anode.

Les conditions de la réduction sont les suivantes : à la catode, on introduit 14 g. d'acide hydroxy-4-nitro-5-phényldiarsinique-1-3 (PM=187) dans 175 c. c. d'eau contenant, en solution, 1,5 g. de soude à l'alcool. Dans le vase poreux de l'anode, on introduit 40 c. c. d'une solution saturée de carbonate de sodium et 80 c. c. d'eau. Il y a intérêt à préparer l'anode quelques heures avant de commencer l'opération afin que le vase poreux soit bien imprégné, dès le début de la réduction. L'on fait passer le courant (4,5 ampères) pendant trois heures puis, pendant encore trois heures à 2,5 ampères. Au cours de la réduction, on ajoute en deux fois à la catode, 10 c. c. de lessive de soude et l'on maintient l'anode à son volume primitif par des additions successives de la solution saturée de carbonate de sodium. On neutralise ensuite la solution par l'acide chlorhydrique jusqu'à virage au bleu du papier Congo, puis l'on concentre dans le vide au tiers environ du volume initial. L'acide aminé commence à se déposer dès que la température s'abaisse ; on filtre rapidement en présence de noir végétal, sacrifiant les premières portions qui cristallisent, car elles sont insuffisamment pures. La couleur de la solution s'est bien éclaircie. Après vingt-quatre heures d'abandon à la glacière, on obtient 4 g. d'aiguilles blanches de l'acide hydroxy-4-amino-5-phényldiarsinique-1-3 (rendement 34 p. 100).

La réduction par le sulfate ferreux et la soude donne des rendements encore inférieurs à ceux obtenus ci-dessus.

Caractérisation des sels de
Ca, Mg, Ba et Sr, de :



+ CaCl^2 :

A froid

A l'ébullition

Une légère impureté se dépose.
Précipité sous forme de pellicules blanches collant au verre. Se redissout à froid. Le lendemain, quelques débris cristallins informes.

+ SO^4Mg :

A froid

A l'ébullition

Rien.
Trouble léger disparaissant à froid.

+ BaCl^2 :

A froid

A l'ébullition

Léger louche. Isoler par filtration.
Pas de changement. Le lendemain précipité rayant le verre, beaux bâtonnets.

+ SrCl^2 :

A froid

A l'ébullition

Léger louche.
Pas de changement. Le lendemain, pas de changement.

(Pour les conditions expérimentales, voir p. 47).

Le sel de sodium, qui s'obtient avec des rendements quantitatifs, cristallise sous forme d'aiguilles blanches.

*
* *

ESSAIS NÉGATIFS — L'acétylation de l'acide hydroxy-4-amino-2-phénylarsinique suivie de nitration (en position 5) aurait dû me donner, après désacétylation, réaction de Bart et réduction, l'acide hydroxy-4-amino-5-diphénylarsinique-1-2 (isomère du précédent). Malheureusement, la désacétylation de l'acide acétylamino-2-hydroxy-4-nitro-5-phénylarsinique semble impossible : on retrouve l'acide intact après les traitements suivants :

Ébullition pendant 10 minutes avec de l'acide chlorhydrique 2,5 N.

Ébullition pendant 20 minutes avec de l'acide chlorhydrique 4 N.

Ébullition pendant 2 heures avec de l'acide sulfurique 5 N.

Ébullition pendant 5 heures avec de l'ammoniaque diluée (17 c. c. d'ammoniaque + 8 c. c. d'eau).

Enfin, ébullition pendant vingt minutes avec 35 c. c. de la solution ordinaire d'ammoniaque (pour 1 g. de produit).

Par contre, une ébullition maintenue pendant quatre heures

avec la solution ordinaire d'ammoniaque, mais en présence d'un courant d'ammoniac gazeux, donne des aiguilles jaunes qui ne contiennent plus d'arsenic et qui, purifiées, fondent à 158°. Mêlées à un échantillon du nitro-aminophénol-4-4-6 (P. F. 158°), elles fondent toujours à 158°. Les eaux-mères ammoniacales, après plusieurs heures d'abandon, laissent déposer un précipité qui ne diazote plus, ne contient plus d'arsenic et qui, purifié, fond à 221°, point de fusion du nitro-acétylaminophénol-4-4-6.

Il y a donc départ de l'arsenic avant coupure du reste acétyle.

De même, l'acide hydroxy-2-amino-4-phénylarsinique, acétylé, puis nitré (en 5), n'a pu être désacétylé ; la fonction acide arsinique est coupée avant le reste acétyle. J'ai déjà signalé la facilité avec laquelle l'arsenic était éliminé dans l'Orsanine (acide hydroxy-2-acétylamino-4-phénylarsinique). Par exemple, son sel de triéthanolamine, en solution neutre au tournesol (concentration : 1 g. d'Orsanine dans 4 c. c. d'eau plus la quantité calculée de triéthanolamine pour obtenir le monosel), abandonné pendant un mois à l'étuve à 60°, a perdu la majeure partie de l'arsenic ; on retrouve un dépôt cristallin constitué par un mélange de *m*-aminophénol et de son dérivé acétylé.

*
* *

Comparons les résultats expérimentaux donnés par les acides phényldiarsiniques.

D'une façon générale, ils sont à peu près dépourvus d'action sur le *nagana*. C'est un fait que l'état actuel de nos connaissances ne nous permettait ni de prévoir ni d'expliquer.

Sur le *Tr. congolense*, nous voyons les résultats suivants :

Les trois acides phényldiarsiniques sont dénués d'action. Comme dans la série des acides phénylmonoarsiniques, la présence d'une fonction aminée ou d'une fonction hydroxylée, semble indispensable à l'activité, la position la plus favorable étant ici, encore, la position para par rapport à l'un des groupements acide arsinique (le second groupement acide arsinique étant en ortho par rapport au premier). En effet, l'acide amino-4-phényl-diarsinique-4-2 possède un indice

TABLEAU VII. — Toxicité des acides phényldiarsiniques (souris)
et activité sur le *Tr. Congolense*.

	DMT (voir p. 79). BSA	IS
Acide phényldiarsinique-1-2	$\frac{0,005}{0}$	0
Acide phényldiarsinique-1-3	$\frac{0,001}{0}$	0
Acide phényldiarsinique-1-4	$\frac{0,005}{0}$	0
Acide amino-4-phényldiarsinique-1-2	$\frac{0,010}{0,005}$	2
Son dérivé acétylé	$\frac{0,020}{\text{Trace d'action.}}$	0
Acide hydroxy-4-phényldiarsinique 1-2.	$\frac{0,005}{0,005}$	1
Acide amino-3-phényldiarsinique-1-4	$\frac{0,040}{\text{Trace d'action.}}$	0
Acide hydroxy-3-phényldiarsinique-1-4.	$\frac{0,005}{\text{Trace d'action.}}$	0
Acide amino-5-hydroxy-4-phényldiarsinique 1-3	$\frac{0,075}{0,055}$	3

simultané égal à 2, empêchant la mort des souris infectées de *Tr. congolense* à une dose moitié plus faible (0,005) que la DMT (0,010).

Le remplacement de la fonction aminée par une fonction hydroxylée ne modifie pas la toxicité, mais diminue légèrement l'activité sur le *congolense* : IS = I.

L'acétylation du reste aminé, ici encore, diminue de moitié la toxicité, mais supprime complètement l'activité.

Enfin, l'acide amino-5-hydroxy-4-phényldiarsinique-1-3 est, de toute la série, le plus intéressant : toxique seulement à la dose de 0,100 g., il donne 100 p. 100 de guérisons lorsqu'il est injecté à la dose de 0,035, à des souris infectées de *Tr. congolense*.

Ce résultat serait déroutant s'il s'agissait d'infections à *Tr. brucei* car, dans ce cas, les substitutions en meta sont, en général, défavorables. Ceci prouve bien, ainsi que nous

l'avons vu dans les Généralités, que les règles ne sont valables que pour un même virus.

Il est impossible devant un aussi faible nombre de résultats de tirer des conclusions précises sur les rapports entre structure chimique et propriétés thérapeutiques lorsqu'il s'agit de l'activité des acides phényldiarsiniques sur le *congolense*. Mais nous pouvons faire remarquer que si Béchamp, chauffant l'aniline avec l'acide arsinique, avait fixé deux atomes d'arsenic sur la molécule au lieu d'un seul, la soi-disant résistance du *Tr. congolensæ* à l'arsenic aurait fait place, pendant un certain temps du moins, à la notion inverse et c'est le *Tr. brucei* qui aurait été considéré comme insensible à l'action de cet élément.

*
* *

Ainsi que je l'ai expliqué (p. 69), j'ai préparé et essayé quelques produits de copulation du sel de diazonium de la benzidine avec des acides diarsénicaux, soit de la série précédente (série benzénique), soit de la série diphénylique, qui avait donné quelques résultats thérapeutiques sur l'infection à *Tr. congolensæ* de la souris (voir *Thèse* de M. Sevaux [10]).

Voici leur préparation.

CHAPITRE V

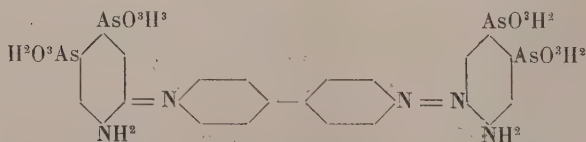
DÉRIVÉS DE COPULATION DE DIVERS ACIDES DIARSENICAUX AVEC LE SEL DE DIAZONIUM DE LA BENZIDINE

Méthode générale de préparation.

Je les ai préparés en copulant les chlorures de diazonium de la benzidine (1 molécule) obtenus dans les conditions décrites dans le DRP 287-753 (préparation du rouge Congo) avec les sels de sodium des acides arsenicaux, en quantités équimoléculaires, comme l'indique J. Cannel Cain [15] pour la préparation de la benzopurpurine (1 molécule de chlorure de toluidine pour 6 molécules de naphthionate de sodium).

En voici un exemple :

I. — Dérivé de copulation avec l'acide amino-4-phényldiarsinique-1-2.



a) Diazotation de la benzidine.

On dissout 18,4 g. de benzidine (PM=184) dans 300 c. c. d'eau chaude additionnée de 20 c. c. d'HCl concentré ; puis on ajoute à cette solution refroidie aux environs de 5°, 30 c. c. d'HCl. Le chlorhydrate cristallise. On diazote, tout en maintenant la température à 5°, par addition de 42 c. c. d'une solution de nitrite de sodium 5 N. La solution, après

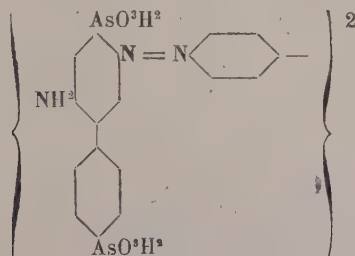
une demi-heure de repos, est versée dans une solution refroidie vers 10° de 76,8 g. du sel sodium de l'acide amino-4-phényldiarsinique-1-6 (PM=384) dans 100 c. c. d'eau contenant en solution 3 g. d'acétate de sodium. On agite le tout pendant vingt-quatre heures, puis on abandonne au repos pendant vingt-quatre heures supplémentaires. L'acétate de sodium, en présence d'HCl, a donné de l'acide acétique qui assure l'insolubilité du produit de copulation de l'acide arsenical ; celui-ci se présente sous la forme d'une poudre amorphe rouge que l'on isole par filtration et lave à l'eau. Il pèse 62,4 g.

Les eaux-mères, par acidification au rouge Congo, au moyen d'HCl, donnent 4 g. d'une poudre amorphe constituée par un mélange du produit précédent et de l'acide arsenical de point de départ. Si l'isolement par filtration de ce mélange a suivi d'assez près l'acidification, on peut récupérer, dans les eaux-mères, 16 g. d'acide amino-4-phényldiarsinique-1-6 bien cristallisé.

Le sel de sodium du produit de copulation s'obtient en dissolvant l'acide dans la quantité calculée de carbonate de sodium (solution normale environ) et en ajoutant, goutte à goutte, à cette solution, un égal volume d'alcool. Il se présente sous l'aspect de petites sphères rouges dont la filtration est aisée. On sèche dans le vide sans provoquer aucune modification de la couleur.

II. — Dérivés de copulation avec les acides diphényldiarsiniques.

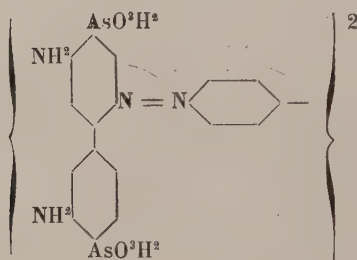
1° Ces mêmes conditions nous ont permis de copuler le chlorure de diazonium de la benzidine avec des acides arsenicaux de la série du diphenyle et d'obtenir par exemple :



Le sel de sodium de l'acide amino-2-diphénylarsinique-4-4' cristallise avec 1 molécule d'eau. Son poids moléculaire est de 480. On en pèse 96 g. pour opérer la copulation dans les conditions décrites ci-dessus.

On obtient, lors de la première filtration, 75,6 g. du produit de copulation, poudre amorphe rouge foncé et l'on récupère 12,8 g. de matière première.

Le sel de sodium est moins soluble dans l'eau que le sel précédent et l'on doit tiédir la solution de carbonate de sodium pour en obtenir la dissolution ; l'on verse cette solution, neutre, dans de l'alcool et non l'inverse si l'on veut obtenir la précipitation du sel de sodium sous une forme granulée, moins difficile à filtrer. Le sel de sodium fonce en séchant.



2° Le sel de sodium de l'acide diamino-3-3'-diphényldiarsinique-4-4' cristallise lui aussi avec une molécule d'eau. Son poids moléculaire est de 495. On opère donc la copulation dans les conditions ci-dessus en partant de 98,8 g. de ce sel de sodium.

L'on obtient 64 g. du produit copulé et l'on récupère 3 g. de matière première.

Le sel de sodium s'obtient sans difficulté par dissolution de l'acide dans une solution diluée de CO_3Na^2 ; l'alcool versé sans précaution spéciale dans cette solution détermine la formation d'un précipité semi-cristallin qui filtre aisément.

Dosage d'arsenic (voir p. 36) : calculé, 27,7 ; trouvé, 27,8 (sur l'acide).

*
* *

Ainsi que nous l'avions constaté pour les acides phényl-

TABEAU VIII. — Comparaison des résultats thérapeutiques donnés :

1° Par les acides diarsénicaux benzéniques ou diphényliques.

2° Par leur produit de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine.

Toxicité et activité sur le *Tr. Congolensæ* (souris).

	$\frac{\text{DMT}}{\text{DSA}}$	IS
	—	—
Acide amino-4-phényldiarsinique-1-2. . .	$\frac{0,010}{0,005}$	2
Son produit de copulation	$\frac{0,0025}{\text{Légère action.}}$	0
Acide amino-3-diphényldiarsinique-1-6. .	$\frac{0,100}{0,035}$	3
Son produit de copulation	$\frac{0,010}{\text{Action limitée.}}$	0
Acide diamino-2-5-diphényldiarsinique-1-6.	$\frac{0,070}{0,035}$	2
Son produit de copulation	$\frac{0,010}{\text{Action limitée.}}$	0

diarsiniques, l'activité des acides diphényldiarsiniques sur le *Tr. brucei* est à peu près nulle.

Nous ne pouvons donc nous baser, pour comparer les résultats thérapeutiques donnés par les acides diarsénicaux, avant et après leur copulation avec le sel de diazonium de la benzidine, que sur l'action sur le *Tr. congolensæ*.

La conclusion est nette : après copulation, les acides diarsénicaux sont de trois à sept fois plus toxiques qu'avant copulation et ils ne provoquent plus — dans les cas les plus favorables — que quelques jours de retard dans l'apparition des parasites.

Alors que dans la série des acides naphtylarsiniques, seul le produit de copulation avec le sel de diazonium de la benzidine, présentait une activité sur le *Tr. congolense*, ici, cette même copulation a pour effet une diminution considérable de l'activité.

Ainsi donc, la présence du noyau naphthalénique dans les colorants de la série de la benzidine (type rouge Congo) est aussi indispensable à l'activité thérapeutique que l'était peu la présence des groupements acide sulfonique (voir p. 69).

CHAPITRE VI

INTRODUCTION D'AUTRES ÉLÉMENTS OU GROUPEMENTS DANS LA MOLÉCULE DE L'ACIDE PHÉNYLARSINIQUE

Nous avons examiné, dans les précédents chapitres, l'influence sur le coefficient chimiothérapeutique, de l'introduction dans la molécule de l'acide phénylarsinique d'une fonction NH^2 ou OH ; de deux fonctions NH^2 ou OH , ou de deux fonctions mixtes, $\text{NH}^2 + \text{OH}$; enfin, de trois fonctions NH^2 ou OH . Nous avons suivi ensuite les modifications apportées par la substitution de 1 ou de 2 hydrogènes de la fonction amine par des restes variés. Enfin, nous avons vu le résultat de l'introduction d'une seconde fonction acide arsinique.

Je voudrais résumer brièvement les résultats donnés par l'introduction d'autres éléments ou groupements dans la molécule des acides phénylarsiniques.

I. — *Introduction d'éléments halogénés* [2, 4].

Chaque fois que l'introduction du chlore dans la molécule a donné de bons résultats, c'est qu'elle était faite en ortho par rapport à l'arsenic : la toxicité est diminuée ; au contraire, elle est augmentée lorsque le chlore est fixé en méta ou en para.

II. — *Introduction de groupements nitrés* [4].

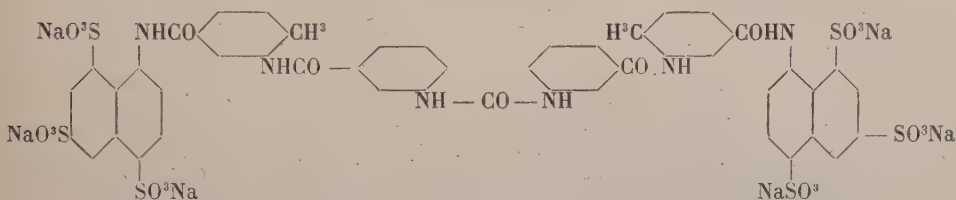
Ils ne rendent pas nécessairement la molécule plus toxique — du moins chez la souris — que ne le font les groupements aminés, mais ils sont le plus souvent sans influence sur l'activité thérapeutique.

III. — Introduction d'un groupement méthyle [4].

Ce groupement augmente la toxicité et, à une exception près, a toujours diminué l'activité.

Une fois de plus, j'insiste sur ce que ces règles sont tirées de l'expérimentation des acides arsenicaux organiques sur la trypanosomiase.

Le rôle du groupement CH^3 , insignifiant ou préjudiciable dans les séries que nous venons d'étudier s'est montré capital dans la série des urées complexes naphthaléniques, type 205 Bayer-309 Fourneau dont voici la formule [16].



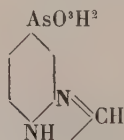
Nous avons pu retrouver cette formule tenue secrète par les Laboratoires de l'I. G. Farbenindustrie, au moment où ceux-ci essayaient aux colonies l'activité remarquable de ce dérivé sur la trypanosomiase de l'homme et des grands animaux. Nous avons à cette époque préparé et essayé sur la souris un grand nombre d'urées voisines et pu constater que la présence et la position du groupement CH^3 conditionnait en grande partie l'activité thérapeutique. Par exemple, ce groupement, déplacé du premier noyau sur le second noyau benzénique, abaisse le coefficient chimiothérapeutique de 160 à 0. Pour expliquer un tel résultat, notre représentation des formules est vraisemblablement en défaut et ne permet pas de nous fixer très exactement sur la configuration spéciale de ces molécules : par exemple, la transposition d'un H du CH^3 sur le groupement CO de l'amide voisin est possible lorsque le CH^3 est fixé sur le premier noyau et ne l'est plus s'il est fixé sur le deuxième noyau. Des mesures physiques (détermination du spectre d'absorption dans l'ultra-violet) pourraient probablement nous fixer sur ce point.

CHAPITRE VII

INFLUENCE DE CERTAINES SUBSTITUTIONS SUR DEUX GROUPEMENTS AMINES OU HYDROXYLAMINES VOISINS. PHÉNOXAZINES ARSENIQUES

Je mentionnerai ici deux ordres de résultats :

I. — L'acide diamino-3-4-phénylarsinique, traité par l'acide formique, donne l'acide benzimidazolarsinique [4].



$$\text{DMT} \equiv 0,015 \quad \text{C} = 0,015 \quad \text{I} = 1.$$

Plus toxique que le dérivé aminé correspondant, il possède cependant un indice chimiothérapeutique de 1.

Le traitement de l'acide diaminé-3-4 par l'anhydride acétique, conduit au méthylbenzimidazol :

$$\text{DMT} = 0,020 \quad \text{C} = 0,015 \quad \text{I} > 1.$$

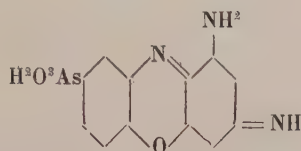
Voici un cas où le reste méthyle joue un rôle favorable.

II. — Par action du chlorure de picryle ou de l'acide dinitrochlorosulfonique sur les acides ortho-aminohydroxyphénylarsiniques, on obtient des phénoxazines arsenicales.

Ces produits n'étant pas décrits dans la littérature, nous donnons leur préparation et les résultats thérapeutiques les concernant.

Préparation de quelques phénoxazines arsenicales.

En voici un premier exemple :



1° On condense tout d'abord l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique avec le chlorure de picryle dans les conditions suivantes :

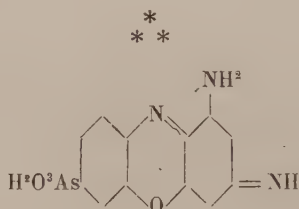
11,5 g. d'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique (PM = 233) sont dissous à froid dans 50 c. c. de soude N (léger excès sur la quantité calculée pour le sel monosodique). Cette solution est additionnée de 20 à 40 c. c. d'alcool et versée immédiatement dans une solution préparée à l'avance de 12 g. de chlorure de picryle (PM = 247,5) dans 100 c. c. d'alcool absolu (la dissolution du chlorure de picryle dans l'alcool s'obtient par chauffage au bain-marie). On refroidit le tout sous un courant d'eau et l'on ajoute, par petites portions, un mélange de 20 c. c. de soude 5 N et de 20 c. c. d'alcool absolu. On agite pendant quelques instants ; la solution devient moins fluide et bientôt se dépose le sel de sodium, beaux bâtonnets rouges que l'on filtre après deux heures d'abandon. On le purifie en passant par l'intermédiaire de l'acide obtenu de la façon suivante : on dissout la totalité du sel de sodium dans 1 litre environ d'eau bouillante, puis on ajoute à la solution filtrée et refroidie de l'HCl à 40 p. 100 jusqu'à neutralité au tournesol. L'acide (8 g.) cristallise en aiguilles rouges.

2° Le dérivé dinitré est ensuite réduit. La réduction par l'hydrosulfite peut conduire soit à l'acide diaminé lorsqu'on opère à froid, soit à l'arséno diaminé si l'on opère à chaud et avec un excès d'hydrosulfite.

Les conditions d'obtention de l'acide diaminé sont les suivantes :

On prépare une solution de 19 g. d'hydrosulfite de sodium

dans un mélange de 75 c. c. d'eau et de 5 c. c. d'une solution de carbonate de sodium à 13 p. 100. On chauffe cette solution à 40° ; on la filtre et lorsque la température est redescendue aux environs de 20°, on y ajoute, en une seule fois, une solution préparée à l'avance de 3 g. d'acide dinitrophénoxazine-arsinique (PM = 397) dans 50 c. c. d'eau et 45 c. c. de soude 2 N. Tout reste dissous ; la solution, violet foncé, se décolore peu à peu et de longues aiguilles blanches se rassemblent en houpettes. Après avoir abandonné le tout pendant douze heures, on filtre, lave le précipité avec un peu d'eau et le sèche dans le vide sulfurique. On obtient ainsi 2,5 g. d'acide diaminophénoxazine-arsinique.



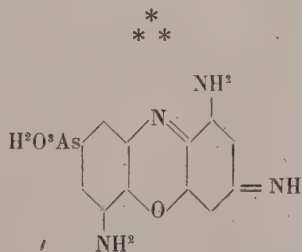
1° La condensation de l'acide amino-4-hydroxy-3-phényl-arsinique avec le chlorure de picryle s'opère dans des conditions identiques à celles données pour l'isomère ci-dessus. En partant de 4 g. d'acide hydroxy-aminophénylarsinique, on obtient 2,5 g. d'acide dinitrophénoxazine-arsinique.

2° La réduction de cet acide sera donnée comme un exemple de la préparation possible des dérivés diaminés en passant par l'intermédiaire de l'arséno. En effet, l'hydrosulfite, en excès et à chaud, transforme à la fois les deux fonctions NO² en fonction NH² et la fonction AsO²H² en fonction arséno. Cet arséno, oxydé par l'eau oxygénée (8 litres d'eau oxygénée pour le poids moléculaire de l'acide arsenical, en présence de 1 litre de carbonate de sodium 2 N), donne le sel de sodium de l'acide aminé.

a) *Préparation de l'arséno.* — On dissout 17 g. d'hydrosulfite de sodium dans une solution de 5,1 g. de carbonate de soude dans 68 c. c. d'eau. La solution est portée sur le bain-marie à 55° et maintenue à cette température pendant vingt minutes. On laisse refroidir, puis on neutralise par

7 c. c. d'acide acétique à 80 p. 100. On ajoute à cette solution froide une solution maintenue à la température ordinaire de 2 g. d'acide dinitrophénnoxazine-arsinique dans 32 c. c. d'eau et 7,5 c. s. de soude 2 N. Il se forme immédiatement un précipité amorphe jaune pâle. On additionne la solution de 20 c. c. d'une solution de carbonate de soude 2 N et on abandonne le tout sur le bain-marie pendant quatre heures en maintenant la température intérieure à 63°. On abandonne ensuite à lent refroidissement et l'on isole l'arséno, poudre jaune pâle, en le filtrant avec certaines précautions afin que le précipité reste très peu de temps sur le filtre, à sec ; dès que la liqueur mère a filtré, le précipité est recouvert, sur le Buchner, avec de l'alcool, puis avec de l'éther et mis très rapidement dans le vide dans un dessiccateur contenant de l'acide sulfurique. La poudre jaune devient cependant d'un vert noirâtre. Elle pèse 1,6 g.

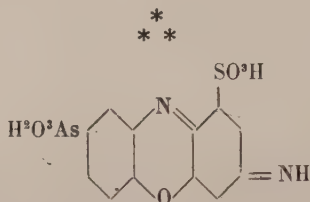
b) *Oxydation de l'arséno*. — On émulsionne 1,48 g. d'arséno dans 2,6 c. c. d'une solution de carbonate de sodium 2 N et l'on ajoute, par petites portions et en agitant, 21 c. c. d'eau oxygénée (solution du commerce à 12 volumes). L'échauffement est très faible. On porte au bain-marie pour tiédir et obtenir ainsi la dissolution totale. Il n'y a aucun dégagement gazeux. Dix minutes plus tard, on filtre la solution et la verse en mince filet et en agitant dans 250 c. c. environ d'alcool éthylique. Un précipité jaune amorphe se forme que l'on isole par filtration après deux heures d'abandon. La filtration est longue. On lave le précipité sur le Buchner avec de l'alcool absolu et l'on obtient une poudre amorphe, vert mordoré, qui pèse 1,55 g.



1° La condensation de l'acide nitro-3-hydroxy-4-amino-5-phénylarsinique avec le chlorure de picryle, dans les condi-

tions ci-dessus, conduit à un acide trinitrophénoxazine-arsinique cristallisant en beaux bâtonnets assemblés en rosaces. Rendement : 5 g. à partir de 3,5 g. d'acide nitrohydroxy-aminophénylarsinique.

2° Il a été transformé en dérivé triaminé en passant par l'intermédiaire de l'arséno, réoxydé ensuite par l'eau oxygénée.



Pour obtenir cet acide, on condense avec le sel de sodium de l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique, l'acide chloro-4-dinitro-4-6-sulfonique-2 obtenu par sulfonation du dinitrochlorobenzène, au moyen de l'oléum à 20 p. 100 d'anhydre, puis nitration par un mélange à parties égales d'acide sulfurique ordinaire et d'acide nitrique à 48°.

1° Voici les conditions de la condensation : 9,5 g. d'acide sulfonique (PM=282,5) et 2,37 g. d'acétate de sodium sont dissous dans 71 c. c. d'eau. La solution, portée à 90°, est additionnée de 6,6 g. du sel de sodium de l'acide amino-3-hydroxy-4-phénylarsinique (PM avec 1 H²O=273). Tout se dissout et la solution est rouge foncé. Tout en maintenant la température à 90°, on ajoute 5 c. c. de soude 11 N ; la solution vire au rouge noir ; on la maintient aux environs de 95° pendant dix minutes. puis on la neutralise par addition d'HCl au 1/10 jusqu'à légère acidité au rouge Congo. La solution est alors rouge orangé ; elle laisse bientôt, déposer de fines aiguilles jaunes ; c'est l'acide nitré que l'on filtre trois heures plus tard. Il pèse 6,5 g.

2° Il est réduit par l'hydrosulfite de sodium dans les conditions suivantes : 4,32 g. de l'acide nitrosulfophénoxazine-arsinique (PM=432) sont émulsionnés dans 20 c. c. d'eau bouillante et l'on ajoute la quantité nécessaire d'une solution de carbonate de sodium 2 N pour obtenir la dissolution à la neutralité au tournesol. Lorsque la température de cette solu-

tion est retombée aux environs de 33°, on la verse dans une solution de 12,5 g. d'hydrosulfite de sodium dans un mélange de 50 c. c. d'eau et de 5 c. c. de carbonate de sodium 2 N. La décoloration est presque instantanée. On filtre rapidement et l'on obtient, par refroidissement de la solution, de fines aiguilles blanches dont la quantité augmente après légère acidification au moyen d'acide acétique. On filtre sur Buchner le volumineux précipité blanc jaunâtre et on le lave, sur le filtre même, trois fois de suite, avec un peu d'eau. Sec, il pèse 3,2 g.

Le sel de sodium s'obtient en émulsionnant l'acide dans de l'eau bouillante et en ajoutant de la soude jusqu'à neutralité au tournesol. La dissolution est complète. On ajoute lentement, à la solution aqueuse, de l'alcool, et le sel de sodium cristallise en fines aiguilles blanc bleuté tandis que les eaux-mères sont colorées en mauve.

Essais thérapeutiques.

Nous avons vu (p. 34) qu'après avoir substitué à un des hydrogènes de la fonction aminée de l'Atoxyl un second noyau benzénique par l'intermédiaire d'un reste carbonyle, nous avons amélioré l'indice si le second noyau portait une ou deux fonctions aminées. Ici, après avoir substitué à un H de chacune des fonctions NH^2 ou OH de l'acide *o*-oxyamino-phénylarsinique un deuxième noyau benzénique, nous ne retrouvons plus d'action, bien que ce deuxième noyau porte lui-même deux fonctions aminées. En effet, tous les résultats sur *nagana* et *congolense* de la souris ont été négatifs.

Ce résultat est d'autant plus curieux qu'une autre raison m'avait incité à expérimenter les phénoxazines arsenicales : c'est la fréquence avec laquelle certaines phénoxazines créent des races de trypanosomes acentrosomiques. Nous étions en droit d'attendre une localisation particulière de ces dérivés sur l'agent infectieux.

CONCLUSIONS

Les relations entre les propriétés thérapeutiques des dérivés aromatiques de l'arsenic et leur constitution chimique varient suivant l'animal, la maladie, le virus.

Le seul domaine dans lequel le nombre des expériences systématiques est suffisant pour permettre l'établissement de quelques conclusions, est la trypanosomiase expérimentale de la souris.

C'est sur elle que j'ai examiné l'activité des divers acides arsiniques aromatiques dont l'étude fait l'objet de ce travail. Parallèlement à la recherche de son action, chacun des produits a été expérimenté au point de vue de sa toxicité pour la souris. De la comparaison des résultats ainsi obtenus, se dégagent un certain nombre de règles dont quelques-unes semblent spécifiques des deux facteurs : maladie et série chimique, mais dont la plupart sont d'ordre assez général pour servir de guide dans toute étude nouvelle de chimiothérapie.

Voyons les résultats apportés par les modifications d'ordre chimique sur la toxicité et l'activité des dérivés organiques de l'arsenic.

Toxicité. — L'introduction d'une fonction aminée ou d'une fonction hydroxylée dans la molécule de l'acide phénylarsinique, en diminue nettement la toxicité.

Ce résultat a pu être généralisé dans toute la série des acides arsenicaux aromatiques, en particulier en ce qui concerne l'introduction de la fonction NH^2 . Une deuxième fonction aminée provoque le même résultat que la première, tandis qu'une troisième rend, au contraire, la molécule plus toxique.

L'acétylation de la fonction aminée diminue la toxicité dans tous les cas.

Combinant ces deux facteurs, nous avons pu, par exemple, abaisser la toxicité de l'acide β -naphtylarsinique et faire passer la DMT de celui-ci de 0,00005 g. à la dose deux cents fois plus forte de 0,010 g. par l'introduction d'une fonction aminée en position 8 et d'une fonction acétylaminée en position 4.

Une seconde fonction — AsO^3H^2 entraîne une notable diminution de la toxicité des molécules sur lesquelles elle est fixée.

Nous avons pu également vérifier ce fait dans la série des aminométhoxyquinoléines que nous avons expérimentées dans le paludisme de l'oiseau : si dans la méthoxy-6-amino-8-quinoléine, nous remplaçons le groupement NH^2 par un reste AsO^3H^2 , nous diminuons de dix fois la toxicité [17].

Action. — Parallèlement à la diminution de toxicité mentionnée ci-dessus par l'introduction d'une fonction NH^2 ou d'une fonction OH dans une molécule, on constate une augmentation de l'activité, en particulier lorsque la substitution est faite en position para. Une deuxième fonction aminée exalte le plus souvent l'activité, tandis qu'une troisième la diminue considérablement. C'est d'ailleurs un fait d'ordre général que trois substitutions (NH^2 ou OH), sur un même noyau benzénique, rendent la molécule plus fragile, plus toxique et plus organotrope que parasitotrope.

L'examen des 10 acides hydroxy-aminophénylarsiniques isomères met particulièrement en lumière l'influence, sur l'activité comme sur la toxicité, des *positions* des substituants, tout aussi importante que leur *nature*.

L'acétylation de la fonction aminée influence défavorablement l'action lorsque l'amine est en ortho ou en méta ; au contraire, elle la laisse intacte ou l'augmente sensiblement lorsque la fonction aminée est en para.

D'autres substitutions sur la fonction aminée en para conduisent à un résultat analogue : ainsi, le reste, — $\text{COC}^6\text{H}^4\text{NH}^2$ remplaçant un des hydrogènes de la fonction amine en para de l'acide aminophénylarsinique, a une influence favorable sur l'activité ; la fonction amide ainsi créée est assez stable pour permettre au produit d'agir par l'ensemble même de sa molécule ; au contraire, si elle est remplacée par une fonction fragile, comme l'est par exemple

la fonction azoïque — $N=N$ —, la libération lente de l'acide *p*-aminophénylarsinique dans l'organisme de l'hôte ne peut plus assurer l'activité trypanocide.

L'introduction d'une deuxième fonction acide arsinique entraîne un renversement total de la spécificité d'action : tandis que les acides arsiniques à une seule fonction — AsO^3H^2 sont, le plus souvent, actifs sur le *Tr. brucei* et inactifs sur le *Tr. congolensæ*, les acides diarsiniques (série benzénique ou série diphénylique) agissent infiniment mieux sur le *Tr. congolensæ* que sur le *Tr. brucei*.

Spécificité. — La spécificité peut s'entendre de plusieurs façons différentes :

Il y a spécificité d'un élément pour un virus donné :

L'antimoine est l'élément spécifique de l'activité sur les leishmanies.

L'arsenic est l'élément spécifique de l'activité sur les trypanosomes et les spirochètes.

Le bismuth est l'élément spécifique de l'activité sur les spirochètes.

Le soufre est l'élément spécifique de l'activité sur les bactéries.

Il y a aussi spécificité d'une forme de molécule pour un virus donné :

Les urées symétriques de la série des acides naphthalène-sulfoniques et les matières colorantes dérivées de la benzidine (travaux de Nicolle et Mesnil) agissent spécifiquement sur la maladie du sommeil.

Mais un autre ordre de spécificité a découlé des recherches systématiques de chimiothérapie.

Considérant les résultats sur un virus donné, il y a spécificité d'action d'un terme *déterminé* d'une série de corps chimiques. La règle du bouleversement d'action provoqué par la plus petite modification d'ordre chimique est la plus générale que nous ayons pu constater et étendre aux domaines les plus divers :

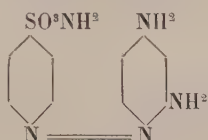
L'acide hydroxy-2-acétylamino-4-phénylarsinique agit sur le trypanosome et non sur le spirochète, alors que son isomère hydroxy-4-acétylamino-3 n'a plus d'action dans la trypanosomiase, mais est spécifique de la syphilis.

L'activité de l'élément arsenic est masquée dans ses dérivés naphthaléniques comme elle l'est dans les phénoxazines arsenicales ; la copulation des arsenicaux naphthaléniques avec le sel de diazonium de la benzidine fait réapparaître l'activité trypanocide, alors que la même copulation, appliquée aux acides phényldiarsiniques, actifs, leur supprime cette activité.

C'est grâce à la connaissance de ces règles qu'il est possible

*
* *

d'aborder l'étude de nouveaux problèmes chimiothérapeutiques et d'y progresser rapidement.



C'est ainsi que, travaillant la série de l'azoïque sulfamidé « Prontosil » dont Domagk avait montré l'activité sur le streptocoque, nous avons pu constater que les substitutions opérées sur le deuxième noyau benzénique n'influençaient nullement l'activité thérapeutique et conclure au rôle secondaire joué par ce noyau ; la liaison — N=N — est fragile, nous l'avons déjà dit ; elle se coupe et libère le *p*-aminophénylesulfamide, molécule active sur laquelle diverses modifications d'ordre chimique entraînent alors le bouleversement d'activité thérapeutique que nous connaissons [9].

*
* *

Les lacunes que présente encore le code des règles de chimiothérapie peuvent s'expliquer par le nombre trop restreint des expériences, comme aussi par l'insuffisance de nos moyens d'investigation.

L'avenir est au travail en équipe. La cohésion des efforts des chimistes, bactériologistes, physiologistes et physiciens, permettra de nouveaux progrès dans un domaine où les réalisations sont déjà nombreuses.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FOURNEAU (E.). Sur l'Atoxyl. Communication à la Société de Pharmacie de Paris, 6 mars 1907 ; *Journal de Pharmacie et Chimie*, avril 1907, 532.
- [2] FOURNEAU (E.), NAVARRO-MARTIN (A.) et M. et M^{me} TRÉFOUËL (J.). Les dérivés de l'acide phénylarsinique (As pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expérimentales. *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1923, **37**, 551.
- [3] Réaction de Bart. *D. R. F.*, 264-924.
- [4] FOURNEAU (E.), M. et M^{me} TRÉFOUËL, M^{me} DE LESTRANGE-TRÉVISE. Les dérivés de l'acide phénylarsinique (As pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expérimentales (deuxième mémoire). *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1926, **40**, 933.
- [5] FOURNEAU (E.), M. et M^{me} TRÉFOUËL (J.), M^{lle} BENOÎT (G.). Sur les isomères de l'acide *p*-hydroxy-3-amino-phénylarsinique et de son dérivé acétylé (Stovarsol). *Bull. Soc. Chim. de France*, 4^e série, 1927, **41**, 499.
- [6] JACOB et HEIDELBERGER. Sur la Tryparsamide. *J. Am. Soc.*, 1919, **41**, 1581.
- [7] FOURNEAU (E.). Relations entre la constitution chimique des corps et leur action thérapeutique. VI^e Conférence internationale de la Chimie (Bucarest), juin 1925.
- [8] BARROWCLIFF. Un oxyazoïque. *J. Chem. Soc.*, 1908, **93**, 1893.
- [9] M. et M^{me} TRÉFOUËL (J.), NITTI (F.) et BOVET (D.). Activité du *p*-aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 23 novembre 1935, **120**, 756.
- [10] SEVAUX (A.). L'action élective des dérivés poly-arsénicaux sur la trypanosomiasé expérimentale à *Tr. congolense*. Thèse préparée au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut, Paris, 1933.
- [11] SAUNDERS (C. R.) et HAMILTON (C. S.). Quelques dérivés naphthaléniques arsénicaux. *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 656.
- [12] NICOLLE et MESNIL. Dérivés de la benzidine. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, 417 et 513.
- [13] FOURNEAU (E.), M. et M^{me} TRÉFOUËL (J.), BOVET (D.) et Kœ-

- TSCHET (P.). Chimiothérapie des infections à *Tr. congolense*. Action élective des composés organiques poly-arsenicaux. *C. R. Acad. des Sci.*, 18 avril 1935, **196**, 1175.
- [14] ULMANN (Fritz). Travaux pratiques de Chimie organique. Traduit par CORNUBERT. Ed., Dunod et Pinat, 1915.
- [15] Livre de CANNEL CAIN (J.). La fabrication des matières intermédiaires pour les colorants. Traduction de P. SALLES. Dunod, éd., 1920.
- [16] FOURNEAU (E.), M. et M^{me} TRÉFOUËL (J.) et VALLÉE (Jean). Recherches de chimiothérapie dans la série du 205 Bayer. Urées des acides amino-benzoyl-amino-naphtaléniques. *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1924, **38**, 81 ; *C. R. Acad. des Sci.*, 11 février 1924, **178**, 675.
- [17] FOURNEAU (E.), M. et M^{me} TRÉFOUËL (J.), BOVET (D.) et M^{lle} BENOÎT. Contribution à la chimiothérapie du paludisme. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1931, **46**, n° 5, 514.
-

BIBLIOGRAPHIE

des dinitros et nitro-amino-naphtalènes

matières premières pour l'obtention des acides naphtylarsiniques.

Dinitro-1-2-naphtalène.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 319.

Dinitro-1-3-naphtalène.

Ber., 1876, **9**, 333; 1895, **28**, 1951.

Soc., 1913, **103**; 1917.

Ann., 1876, **183**, 274; *J. pr.* (2): 1925, **III**, 307.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 310.

Dinitro-1-4-naphtalène.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 310.

Dinitro-1-5-naphtalène.

Bull. Soc. Ch. (3), 1896, **15**, 1177.

Ber., 1899, **32**, 3531.

DRP, 82574, Frdl. IV, 347.

DRP, 92538, Frdl. IV, 353.

DRP, 96227, Frdl. V, 160.

DRP, 221383, Frdl. X, 184.

Bull. Soc. Ch. (4), 1920, **27**, 393.

DRP, 117368, Frdl. IV, 182.

Dinitro-1-6-naphtalène.

Ann., 1904, **335**, 142.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 319.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 954.

Dinitro-1-7-naphtalène.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 319 et 954.

Dinitro-1-8-naphtalène.

Ann., 1869, **152**, 301.

Ber., 1896, **29**, 1244, 1522.

Ann., 1880, **202**, 224.

Beilstein Kurbatow. *Ber.*, 1880, **13**, 363.

Beilstein Kurbatow. *Ber.*, 1899, **32**, 3531.

Dinitro-2-6-naphtalène.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 949.

Nitro-1-amino-2-naphtalène, F, 124°, 127°, 122°.

1° Nitration de l'acétyl-*b*-naphtylamine par l'acide nitrique.

Liebermann Jacobson. *Ann.*, 1882, **211**, 64.

Mitt. Tech. Wien., 1898, **8**, 316; *Ber.*, 1915, **48**, 330.

Meldola. *Soc.*, 1915, **48**, 330.

Friedl. Heilpern, Speilfogel. *Mitt. Tech. Wien* (2), **8**, 320; *Soc.*, 1926, **129**, 7.

Bull. Soc. Ch. (4), 1923, **33**, 944 (C [1925], III, 921).

2° Action de NH^3 sur le dinitro-1-2-naphtalène.

Wittkampf. *Ber.*, 1884, **17**, 395.

J. prat. (2), 1891, **43**, 22; *Ber.*, 1891, **24**, R. 262.

3° Par chauffage du nitrate de $\text{C}^{10}\text{H}^6\text{NH}^3\text{N}^2\text{R}$.

Casale, *Gazz.*, 1915, **45**, 11, 403 (C [1916], I, 606).

4° Par réduction du di-nitro-1-2-naphtalène par le sulfure d'ammonium.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 331 (C [1923], III, 620).

5° Par transposition du $\text{C}^{10}\text{H}^6\text{NHN}^3\text{O}^3$.

Bamberger. *Ber.*, 1897, **30**, 1263; *Soc.*, 1904, **85**, 1602.

Amino-1-nitro-2-naphtalène, F, 141-2°, 144°, 158° (?); acétylé, F, 199°

1° S'obtient à côté du 1-4 par nitration de l'acétyl-*a*-naphtylamine par NO^3H .

Liebermann, Dittler. *Ber.*, 1874, **7**, 240.

Lellmann. *Ber.*, 1884, **17**, 112; Reush. *Ber.*, 1878, **11**, 112.

Lellmann, Remy. *Ber.*, 1886, **19**, 802; 1887, **20**, 893.

E. Noelting. *Rev. gén. Sciences pures et appliquées*, 1921, **32**, 401 (C [1921], III, 1087).

2° Par action de NH^3 sur le nitro-2-naphtalène.

Meisenheimer, Patzig. *Ber.*, 1906, **39**, 2541 (C [1906], **11**, 867).

3° Par chauffage de la nitroso-*a*-naphtylamine avec l'acide sulfurique.

Bamberger. *Ber.*, 1922, **55**, 3389.

4° Action de NH^3 alcoolique sur dinitré corr.

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 331 (C [1923], **11**, 620).

5° Action de NH^3 et du $\text{CO}^3(\text{NH}^4)_2$ sur le nitro-2-naphtol-1.

Hodgson et Kilner. *Soc.*, 1926, **129**, 7.

Amino-1-nitro-3-naphtalène, F, 136-7°.

Réduction partielle du di-nitro-1-3-naphtalène par le sulfure d'ammonium
(on obtient également le 2-4)

Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 327 (C [1923], III, 620).

Amino-1-nitro-4-naphtalène, F, 191°; acétylé, 190°.

1° S'obtient à côté du 1-2 par nitration de l'acétyl-*a*-naphtylamine par NO^3H .

Liebermann, Dittler. *Ber.*, 1873, **6**, 945; 1874, **7**, 240; *Ann.*, 1876, **183**, 232.

Lellmann, Remy. *Ber.*, 1886, **19**, 796.

2° Nitration par NO^3H de l'oxalyl-*a*-naphtylamine, puis coupure.

Lange, *DRP*, 57491, 58227, *Frld.* **111**, 509.

3° Hydroxylamine et éthylate de soude sur *a*-nitrophtalène.

Angeli, Angelico. *R. A. L.* (5), **8**, II, 30.

4° Par chauffage du nitrate de $\text{C}^{10}\text{H}^6\text{NH}^3\text{N}^2\text{R}$.

Casale. *Gaz. chim. Ital.*, 1915, **45**, II, 403 (C [1916], I, 606).

5° Action de NH^3 sur le nitro-1-4-chloronaphtalène.

Matter. *DRP*, 375793, *Frld.* **XIV**, 403 (C [1924], I, 967).

- 6° *A partir du dinitro-1-4-naphtalène avec NH³ et carbonate d'ammoniaque.*
Hodgson Kilner, *Soc.*, 1921, **129**, 7.
Griesheim Elektron. *DRP*, 117006, *Frdl.* VI, **176** (C [1901], I, 237); *Soc.*, 1910, **97**, 1693.
Mon., 1911, **32**, 215 (C [1911], I, 1688).
Soc., 1916, **109**, 772; *Ber.*, 1906, **39**, 2541.
DRP, 68022, *Frdl.* **111**, 561.
E. Noelting, *Rev. gén. Sciences pures et appliquées*, 1921, **32**, 401 (C [1921], III, 1087).
DRP, 117006, *Frdl.* VI, 176 (C [1901], I, 237).

Amino-1-nitro-5-naphtalène, F, 118-9°.]

- 1° *Par réduction du dinitro-naphtalène 1-5.*
Beilstein, Kuhlberg. *Ann.*, 1873, **169**, 87.
Z. C., 1871, **7**, 211; *Ber.*, 1871, **4**, 479.
2° *Par chauffage de l'acide nitro-amino-naphtyl-sulfonique 5-1-4 avec les acides ou les alcalis.*
Nietzki, Zubelen. *Ber.*, **22**, 451 (1889).
3° *S'obtient à côté du 1-8 par nitration de l'a-naphtylamine par NO²H et SO⁴H².*
Anger, *Bull. Soc. Ch.* (3), 1892, **8**, 18.
Morgan Mickletwait. *Soc.*, 1906, **89**, 7 (C [1906], I, 937).
Meldola Shentfield. *Soc.*, 1893, **63**, 1055.
Noelting Schel. *Chem. Z.*, 1892, **16**, 1807.
E. Noelting, *Rev. gén. Sciences pures et appliquées*, 1921, **32**, 401 (C [1921], III, 1087).

Amino-1-nitro-6-naphtalène.

Inconnu.

Amino-1-nitro-7-naphtalène, F, 122-3°.

- Par réduction du dinitro-1-7-naphtalène par le sulfure d'ammonium ou le SnCl².*
Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 330 (C [1923], III, 620).
Amine-1-nitro-8-naphtalène, F, 95-96°, 96-97°; acétylé, 191°.
Par nitration de l'a-naphtylamine (ou acétylé), par NO²H et SO⁴H² (à côté de l'isomère 1-5).
Noelting Schel. *Chem. Z.*, 1892, **16**, 1807.
Morgan Mickletwait. *Soc.*, 1906, **89**, 7 (C. I. [1906], 937).
Meldola Shentfield. *Soc.*, 1893, **63**, 1055.
E. Noelting, *Rev. gén. Sciences pures et appliquées*, 1921, **32**, 401 (C [1921], III, 1087).

Amino-2-nitro-4-naphtalène.

- Vesely et Dworak. *Bull. Soc. Ch.* (4), 1923, **33**, 327.

Amino-2-nitro-5-naphtalène et amino-2-nitro-8-naphtalène.

- DRP*, 57491, *Frdl.* III, 508; *Ber.*, 1891, **24**, R. 812; 1892, **25**, 2078.
Bull. Soc. Ch. (4), 1923, **33**, 319, 947.
Soc. Chem. Ind., 1922, **31**, I (C. I. 1921, 1107).
Soc. Chem. Ind., 1923, **42**, 92 (C. I. 1923, 1627).
Vesely Dworak. *Bull. Soc. Ch.*, 1923, **33**, 327.
-

QUELQUES RÉFÉRENCES

*sur la réaction de Bart
appliquée aux acides amino-phénylarsiniques.*

Sur l'acide o-aminophénylarsinique.

Ann., 1921, **423**, 72 Kalb. Rendement : 43,6 p. 100.

Sur l'acide m-aminophénylarsinique.

Ber., 1921, 54 B, 1516 Lieb.

L'auteur ne donne pas de rendements. Il concentre à sec le produit de la décomposition du diazo par la solution de Schmidt. Reprendre le résidu par l'alcool absolu, concentrer cette solution alcoolique, laver le résidu à l'éther acétique, le reprendre par de l'eau et concentrer.

Sur l'acide p-aminophénylarsinique.

1° *DRP*, 250264. *Frdl.* 1910-12, 1257 (pas de rendements).

2° *Ber.*, 1921, 54 B, 1514 Lieb.

Avec la solution de Schmidt (*Ann.*, 1920, **421**, 168), 50 c.c. de solution d'arsénite pour 0,1 g. de diazo (198 g. d' As^3O_3 dans 800 c.c. de potasse 5N, affleurés à 1.000 c.c. En arsenite de soude, $\text{AsO}^3\text{Na}^+\text{H}$ 1 c.c. de cette solution correspond à 0,192 g.). Rendement annoncé : 1,5 g. à partir de 5 g. d'atoxyl.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE ET SPECTRES D'ABSORPTION DES ARYLSULFAMIDES ET DES ACIDES ARYLARSINIQUES.

VU ET APPROUVÉ LE 15 AVRIL 1942 :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

PAUL MONTEL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL
